

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

---

**Entwicklung eines automatisierten Tests  
zur Erfassung der trigeminalen Sensitivität der Nasenschleimhaut**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
***Doctor medicinae (Dr. med.)***  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von  
Constance Kähling

aus Dresden

Dresden 2021

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Promotionskommission

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitende Worte</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Anatomie der Nase .....	3
2.2 N. olfactorius und Riechorgan .....	4
2.3 Trigeminales System.....	5
2.3.1 Anatomische Grundlagen.....	5
2.3.2 Allgemeine Physiologie .....	7
2.3.3 Trigeminale Rezeptoren .....	8
2.3.4 CO <sub>2</sub> als trigeminaler Stimulus.....	10
2.3.5 Etablierte Methoden zur Untersuchung des intranasalen trigeminale Systems.....	10
2.3.5.1 Psychophysische Messungen .....	11
2.3.5.2 Elektrophysiologische Messungen.....	11
2.3.6 Trigeminale Sensibilität bezogen auf das Geschlecht .....	12
2.3.7 Trigeminale Sensibilität bezogen auf das Lebensalter.....	12
2.4 Olfaktorisch-trigeminale Interaktion .....	13
2.4.1 Allgemeines .....	13
2.4.2 Ebenen der Interaktion.....	14
2.4.3 Konsequenzen des erworbenen Geruchsverlustes für die trigeminale Sensibilität .....	16
<b>3. Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
4.1 Ethische Grundlagen.....	19
4.2 Allgemeines Studiendesign .....	19
4.3 Versuchsteilnehmer .....	20
4.3.1 Gesunde Probanden.....	20
4.3.2 Patienten.....	21
4.4 Ablauf der Untersuchungstermine .....	21
4.5 Riechprüfung mittels <i>Sniffin' Sticks</i> .....	22

---

4.5.1	<i>Sniffin' Sticks</i> .....	22
4.5.2	Schwellentest.....	23
4.5.3	Identifikationstest .....	25
4.6	Trigeminale Messung.....	27
4.7	Statistische Auswertung.....	28
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
5.1	Deskriptive Statistik.....	29
5.1.1	Gesunde Probanden.....	29
5.1.2	Patienten.....	30
5.2	Test-Retest-Reliabilität der trigeminalen Sensitivitätstestung .....	32
5.3	Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen .....	33
5.4	CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit und Alter .....	34
5.5	Korrelation der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit mit dem Riechvermögen.....	35
5.6	CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit der Patienten .....	37
5.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	38
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>39</b>
6.1	Konzeption eines automatisierten Tests zur Bestimmung der trigeminal- vermittelten intranasalen chemosensorischen Sensitivität gegenüber CO <sub>2</sub> -Stimuli .....	39
6.2	Reliabilität und Validität der neuartigen trigeminalen Sensitivitätsbestimmung.....	42
6.2.1	Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der intranasalen trigeminalen Sensitivität gesunder Probanden .....	44
6.2.2	Zusammenhang zwischen der trigeminalen Sensitivität und dem Riechvermögen normosmischer Probanden sowie hyposmischer Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion.....	45
6.3	Ausblick und praktische Aspekte klinischer Anwendbarkeit.....	47
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>52</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>54</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>63</b>

---

**Abbildungsverzeichnis** ..... 64

**Abkürzungsverzeichnis** ..... 65

**Anhang**..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

    Lebenslauf..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

    Wissenschaftliche Beiträge.....66

**Danksagung**..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

**Anlagen**..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

    Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

    Erklärung über die Einhaltung gesetzlicher Vorgaben .....**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

## 1. Einleitende Worte

Was haben das Kribbeln in der Nase beim Genuss von Senf, das subjektiv verbesserte „Durchatmen“ durch die Nase während des Lutschens eines Pfefferminzbonbons oder nach Inhalation eines mentholhaltigen Aerosols im Rahmen einer Erkältung oder aber auch das Niesen bei Betreten einer staubigen Umgebung gemeinsam? An allen beschriebenen Situationen ist das intranasale trigeminale System entscheidend beteiligt. Aber auch unabhängig von diesen Alltagsphänomenen stehen trigeminal-vermittelte nasale Empfindungen in den letzten Jahren mehr und mehr im Zentrum der olfaktorischen Forschung (Hummel, 2000). Klassische trigeminal-vermittelte Empfindungen können als ein Stechen, Kribbeln, Beißen und Brennen aber auch als ein kühles oder wärmendes Gefühl nach Kontakt mit bestimmten Substanzen beschrieben werden (Cain, 1974). Jedoch lassen sich Geruch und nasale Irritation keineswegs strikt voneinander getrennt betrachten. Nahezu alle Düfte führen in höheren Konzentrationen auch zu einer Aktivierung trigeminaler Fasern (Doty et al., 1978), was die Untersuchung der beiden chemosensorischen Systeme per se verkompliziert. Das olfaktorisch-trigeminal-Zusammenspiel ist komplex und die wechselseitigen Modulationen von Suppression und Verstärkung laufen auf vielen Ebenen ab, welche vom olfaktorischen Epithel bis hin zu zentralen Schauplätzen auf höherer kortikaler Ebene reichen. Die oben beschriebenen trigeminal-vermittelten Sensationen wirken im Vergleich zu der schier unendlichen Menge an verschiedenen Gerüchen, welche vom olfaktorischen System detektiert werden können, relativ limitiert. Daher könnte man meinen, die Untersuchung des trigeminalen Systems und die Erfassung der individuellen trigeminalen Sensibilität sei relativ unkompliziert und ohne allzu großen technischen und apparativen Aufwand möglich. Jedoch ist das Gegenteil der Fall (Hummel, 2000). Dem gesteigerten Interesse, die Rolle des trigeminalen Systems bei der intranasalen Chemosensorik zu erfassen und zu verstehen, steht ein Mangel an standardisierten, schnellen, zuverlässigen, ökonomisch effizienten und einfach durchzuführenden Untersuchungsmethoden gegenüber.

Auch im klinischen Alltag des operativ tätigen HNO-Facharztes sollte Augenmerk auf die Erfassung der individuellen trigeminalen Sensibilität der Patienten gelegt werden. So wird die Wahrnehmung des intranasalen Luftflusses durch das trigeminale System vermittelt (Burrow et al., 1983; Eccles und Jones, 1983; Eccles et al., 1988). Eindrücklich lässt sich das am Lutschen eines Pfefferminzbonbons oder auch der Inhalation mentholhaltiger Dämpfe verdeutlichen. Wie bereits erwähnt, kommt es zu einer subjektiv deutlich verbesserten nasalen Luftdurchgängigkeit, ohne dass sich eine objektiv

abschwellende Wirkung oder ein geringerer nasaler Atemwegswiderstand feststellen lässt (Eccles, 2003). Man denke nun an die nicht unerhebliche Zahl an Patienten, welche nach einer erfolgten Septumplastik über eine weiterhin bestehende nasale Obstruktion klagen (Courtiss und Goldwyn, 1983). Wohlmöglich lag dieser aber gar keine relevante Obstruktion zu Grunde, sondern auch eine allgemein verminderte trigeminale Empfindlichkeit, an der eine operative Intervention wenig ändern kann. Daher sollte in die präoperative Indikationsstellung auch die Prüfung des intranasalen trigeminalen Systems einfließen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint dies aufgrund des oben beschriebenen Mangels an schnellen und zuverlässigen Untersuchungsmethoden im zeitlich und wirtschaftlich eng strukturierten klinischen Alltag aber kaum möglich.

Die vorliegende Arbeit soll mit der Erprobung eines neuartigen CO<sub>2</sub>-Stimulators, mit welchem zeiteffizient und automatisiert ein Referenzwert für die trigeminale Sensibilität anhand der Reaktion auf definierte CO<sub>2</sub>-Reize bestimmt wird, einen Beitrag zu dieser Problematik liefern.

## 2. Grundlagen

### 2.1 Anatomie der Nase

Die äußere Form der Nase und damit auch das tragende Nasengerüst wird sowohl durch knöcherne wie auch knorpelige Anteile bestimmt und gebildet. Das Os nasale und der Proc. frontalis des Os maxillare formen die „knöcherne Nase“, deren ventraler Abschluss als Apertura piriformis bezeichnet wird. Der Nasenboden wird durch die Ossa maxillare und palatinum gebildet. Das ebenso knöchern und knorpelig angelegte Nasenseptum teilt die Nase in zwei Nasenhaupthöhlen. Neben dem knorpeligen Septum sind insbesondere die Lateral- und Flügelknorpel im ventralen Bereich der Nase formgebend. Über die zwei Nasenlöcher (Nares) gelangt die Luft bei jedem Atemzug in die Nasenhaupthöhle. Im Bereich der Nasenklappenregion, welche anatomisch als auch funktionell die engste Stelle für die nasale Luftpassage darstellt, geht die Haut des Vestibulum nasi in die Nasenschleimhaut über. Diese sog. Regio respiratoria besteht aus einem mehrschichtigen, Schleimdrüsen enthaltendem Flimmerepithel, dessen Flimmerstrom (Nasen-)rachenwärts gerichtet ist. Von der lateralen Nasenwand stülpen sich die drei Nasenmuscheln, Concha inferior, Concha media und Concha superior in die jeweilige Nasenhaupthöhle vor. Sie bilden die obere Bedeckung der drei Nasengänge, in welche die Ostien der jeweiligen Nasennebenhöhlen drainieren (Grevers et al., 2008). Hervorzuheben ist hier die funktionell besonders bedeutsame Region im Bereich des mittleren Nasenganges, die sog. ostiomeatale Einheit. In diesem Bereich erfolgt die Drainage der vorderen Siebbeinzellen, sowie der Stirn- und Kieferhöhle. Bereits kleine anatomische oder funktionelle Veränderungen (z. B. Schwellungszustände i. R. eines Infektes) können hier die Ventilation und Drainage behindern und so zu pathologischen Folgezuständen, z. B. einer rhinogenen Sinusitis führen (Strutz und Mann, 2009). Im kranialen Bereich des vorderen Septums, sowie den angrenzenden Bereichen der lateralen Nasenwand, einschließlich der dem Septum zugewandten Seite der oberen und zum Teil auch der mittleren Nasenmuscheln, befindet sich die Regio olfactoria, welche mit dem Riechepithel ausgekleidet ist (Grevers et al., 2008). Auf diese Region soll später noch ausführlicher eingegangen werden. Über die Choanen, welche den dorsalen „Abschluss“ der Nasenhaupthöhle bilden, schließt sich der Nasenrachenraum an.

Die arterielle Gefäßversorgung der äußeren Nase erfolgt über die A. facialis (A. carotis externa). Die Bereiche der inneren Nase werden im Wesentlichen über Äste der A. ethmoidalis anterior et posterior aus der A. ophtalmica (A. carotis interna) sowie über die A. sphenopalatina aus der A. maxillaris (A. carotis externa) versorgt. Die venöse



Drainage erfolgt über die V. facialis, welche in ihrer kranialen Verlaufsstrecke als V. angularis bezeichnet wird und Anastomosen zur V. ophthalmica und dem Sinus cavernosus bildet (Lenarz und Boeninghaus, 2012). Die motorische Versorgung der mimischen Muskulatur im Bereich der Nase erfolgt über den N. facialis. Sensorisch versorgt wird die Haut des Nasenrückens und der Nasenflügel als auch die Schleimhaut im Inneren der Nase durch den N. trigeminus, auf welchen später noch dezidiert eingegangen wird.

## 2.2 N. olfactorius und Riechorgan

Bei jeder Inspiration gelangen Duftmoleküle mit dem Atemstrom sowohl orthonasal über die Nasenhaupthöhle als auch von retronasal i. R. der Nahrungsaufnahme über den Nasenrachen und die Choanen zur Regio olfactoria im Bereich des Nasendachs. Die ca. 1-2 cm<sup>2</sup> große Fläche des olfaktorischen Epithels beherbergt Schätzungen zufolge zwischen 12 (Moran et al., 1982) und 30 Millionen (Hatt, 2004) bipolare Sinneszellen, die Olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN). Diese primären Sinneszellen besitzen einen zum Riechschleim gerichteten epithelialen Fortsatz sowie Axone als basale Zellfortsätze. Neben den Sinneszellen finden sich im Epithel noch Mikrovilli-, Stütz- und Basalzellen sowie Glandulae olfactoriae, welche als seröse Drüsen an der Produktion der die Riechschleimhaut bedeckenden Schleimschicht beteiligt sind (Grevers et al., 2008). Außerdem beeinflussen sie über duftstoffbindende Proteine (*odorant binding proteins*) die Bindung der Duftmoleküle (Liganden) an die Rezeptoren (Getchell et al., 1984; Pelosi, 2001). Die Umsetzung des chemischen Impulses nach Bindung eines Duftmoleküls an ein ORN in ein elektrisches Signal läuft i. R. einer komplexen Signaltransduktionskaskade ab. Diese beinhaltet u. a. ein spezifisches olfaktorisches G-Protein ( $G_{olf}$ ), welches über den *Second Messenger* cyclisches Adenosinmonophosphat (Katalysator: Adenylylcyclase III) zur Öffnung olfaktorischer Kationenkanäle führt. Neben Einstrom von Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Ionen in die Zelle führt auch der Ausstrom von Cl<sup>-</sup>-Ionen zu einer Positivierung des negativen Membranpotenzials. Oberhalb des Schwellenpotenzials von -50 mV wird das Generatorpotenzial in ein digitales Aktionspotenzial überführt (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Die Axone der Riechsinneszellen werden von den sog. *olfactory ensheathing cells*, gliaähnlichen Zellen, welche sowohl Schwann-Zell- als auch Astrozytencharakter haben, gruppenförmig umschlossen (Schwartz et al., 2000). Diese gebündelten Axone verlaufen dann als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa des Siebbeins (Os ethmoidale) nach endokraniell. In ihrer Gesamtheit bilden sie den N. olfactorius, über welchen das digitale

Aktionspotenzial bis in den Bulbus olfactorius geleitet wird. Dieser liegt der Lamina cribrosa als „Riechkolben“ auf und gehört bereits zum Großhirn. In den Glomeruli des Bulbus olfactorius erfolgt die Verschaltung der axonalen Nervenendigungen mit den dendritischen Aufzweigungen der Mitralzellen und somit die erste synaptische Verschaltung im Bereich der Riechbahn. Die Axone der Mitralzellen wiederum bilden den Tractus olfactorius über welchen die Riechinformation zu den sekundären olfaktorischen Zentren gelangt (Strutz und Mann, 2009). Diese werden in ihrer Gesamtheit auch als olfaktorischer Kortex bezeichnet und befinden sich im Bereich des basalen Vorderhirns. Folgende Strukturen werden dem olfaktorischen Kortex zugerechnet: Ncl. olfactorius anterior, piriformer Kortex, Teile der Amygdala (Ncl. corticalis), entorhinaler Kortex, ventrales Striatum und Inselrinde. Hier erfolgt die Wahrnehmung des Dufteindrucks und die Assoziation der Duftinformationen mit anderen Sinneseindrücken. Über dem olfaktorischen Kortex nachgeordneten Projektionen zu Hippocampus, Hypothalamus und anderen limbischen Strukturen werden die emotionalen und affektiven Begleiterscheinungen von Gerüchen realisiert (Hummel und Welge-Lüssen, 2008).

## **2.3 Trigeminales System**

### **2.3.1 Anatomische Grundlagen**

Der N. trigeminus, der fünfte und kräftigste der zwölf Hirnnerven, führt allgemein somatosensible und speziell viszeromotorische Nervenfasern. Die somatosensiblen Fasern der Radix sensoria sind für die sensible Versorgung der Haut des Gesichts, der Schleimhaut von Mund und Nase, sowie für die Versorgung der Hirnhäute zuständig. Die viszeromotorischen Fasern der Radix motoria innervieren die Kaumuskulatur (Frasnelli und Manescu, 2017). Die Fasern des N. trigeminus nehmen ihren Ursprung von insgesamt vier Kerngebieten, von denen drei rein sensibel sind: Der Ncl. spinalis n. trigemini im oberen Zervikalmark und der Medulla oblongata, der Ncl. principalis n. trigemini in der Pons, sowie der Ncl. mesencephalicus n. trigemini im Mesencephalon. Der motorische Kern, der Ncl. motorius n. trigemini, befindet sich in der Pons. Als dickster Hirnstammnerv verlässt der N. trigeminus lateral die Pons und zieht dann nach ventral über die Felsenbeinpyramidenkante, um in einer Duratasche (Cavum trigeminale) das große, sensible Ganglion trigeminale (Ganglion gasserii) zu bilden. Es enthält alle sensiblen (pseudounipolaren) Neurone. Anschließend teilt sich der Nerv in seine drei großen Hauptäste, den N. ophthalmicus, den N. maxillaris und den

N. mandibularis. N. ophthalmicus und N. maxillaris sind rein sensible Nerven, wohingegen der N. mandibularis auch motorische Fasern für die Innervation der Kaumusculatur führt. Die drei Nerven treten jeweils durch eine gesonderte Öffnung in die Schädelbasis und geben alle einen rückläufigen Ast für die sensible Versorgung der Hirnhäute ab (Trepel, 2015). Bei der nun folgenden Darstellung der Aufzweigungen der drei Hauptäste sollen die für die intranasale trigeminale Sensibilität verantwortlichen Nerven im Vordergrund stehen. Die Nervenfasern verlaufen parallel zur Basalmembran in der Lamina propria der Schleimhaut (Finger und Böttger, 1993).

Der N. ophthalmicus durchquert den Sinus cavernosus in dessen lateraler Wand um sich anschließend beim Durchtritt durch die Fissura orbitalis superior in drei Äste zu verzweigen: N. nasociliaris, N. frontalis und N. lacrimalis. Dem N. nasociliaris entspringen die beiden Nn. ethmoidales: Der N. ethmoidalis anterior für die Versorgung der vorderen Anteile der lateralen Nasenwand und des Septums und der N. ethmoidalis posterior, welcher die sensible Versorgung von Siebbeinzellen und der Keilbeinhöhle übernimmt. Der Endast des N. nasociliaris tritt schließlich am medialen Augenwinkel aus und zieht als R. nasalis externus vom Nasenrücken Richtung Nasenspitze um diese sensibel zu innervieren.

Ebenfalls durch den Sinus cavernosus, jedoch in dessen basolateraler Wand, verläuft als zweiter Hauptast des N. trigeminus der N. maxillaris. Dieser tritt durch das Foramen rotundum in die Schädelbasis, um sich dann in der Fossa pterygopalatina in seine drei Äste aufzuteilen: Rr. ganglionares, N. zygomaticus und N. infraorbitalis. Die Rr. ganglionares innervieren die Schleimhaut der Nasenmuscheln (R. nasopalatinus), die hinteren Siebbeinzellen, sowie die Mucosa des harten und weichen Gaumens (N. palatinus major und Nn. palatini minores) (Trepel, 2015).

Der N. mandibularis spielt in der sensiblen Versorgung der Nase keine Rolle.

Die Informationen, welche die einzelnen Äste aus der Peripherie zu den zentralen Strukturen transportieren, behalten dabei auf ihrem gesamten Weg eine somatotopische Anordnung bei, d. h. im Ganglion Gasseri z. B. befinden sich die Fasern des N. ophthalmicus räumlich über denen des N. maxillaris, so wie es auch der facialis topografischen Anordnung entspricht. Dieses Prinzip besteht bis zum Hirnstamm fort (Frasnelli und Manescu, 2017).

### 2.3.2 Allgemeine Physiologie

Die sensorischen Qualitäten, welche über die freien Nervenendigungen (Beidler, 1965; Cauna et al., 1969) der trigeminalen Fasern vermittelt werden, werden oft mit Attributen wie beißend, kribbelnd, stechend, brennend, aber auch als Gefühl von Kälte oder Wärme beschrieben. Auch schmerzhaft nasale Empfindungen werden über den N. trigeminus vermittelt (Cain, 1974). Dazu sind im Verlauf der freien Nervenendigungen, welche als Nozizeptoren fungieren, verschiedene Rezeptoren zur Wahrnehmung von Berührung, Druck, Temperatur und Schmerzreizen eingelagert (Sekizawa und Tsubone, 1994). Bedeutsam ist, dass im Gegensatz zu den Nozizeptoren der Haut, welche von einem Plattenepithel umgeben sind, die Rezeptoren hier frei in der Schleimhaut liegen, sodass schmerzhaft chemosensorische Stimuli direkt wirken und weitergeleitet werden können (Finger und Böttger, 1993). Die trigeminalen Fasern finden sich sowohl im respiratorischen als auch im olfaktorischen Epithel der Nasenhaupthöhlen (Iannilli et al., 2007). Die höchste Dichte und damit auch der Bereich größter trigeminaler Sensibilität befindet sich im anterioren Drittel der Nase (Sekizawa und Tsubone, 1994; Scheibe et al., 2006). Die Empfindungen werden hier über den N. ethmoidalis anterior realisiert, welcher die Mucosa des anterioren Septums und der lateralen Nasenwand sensorisch innerviert.

In der Literatur wird das trigeminale System oft auch als „Wächter“ der Luftwege bezeichnet, da über trigeminale Stimulation ein reflektorischer Stopp der Inspiration herbeigeführt werden kann, um so z. B. die Inhalation potenziell lebensbedrohlicher Substanzen zu verhindern (Stevens und Cain, 1986; Sant’Ambrogio et al., 1995; Kendal-Reed et al., 2001).

Eine weitere wichtige Funktion des trigeminalen Systems ist die Beteiligung an der Wahrnehmung des intranasalen Luftflusses. So verursacht die Inhalation von Menthol neben einem kühlenden Effekt auch eine subjektiv verbesserte nasale Luftdurchgängigkeit, ohne dass sich objektiv eine abschwellende Wirkung oder ein geringerer nasaler Atemwegswiderstand messen lässt (Burrow et al., 1983; Eccles und Jones, 1983). Dies zeigt sich auch mit dem subjektiven Gefühl nasaler Obstruktion, welches sich nach Blockade der trigeminalen Nervenfasern oder lokaler Anästhesie des nasalen Epithels einstellt (Jones et al., 1986; Jones et al., 1987).

Die trigeminalen Impulse werden über zwei verschiedene Fasersysteme zum zentralen Nervensystem fortgeleitet. Dabei handelt es sich zum einen um schwach myelinisierte A<sub>delta</sub>-Fasern sowie um die nicht myelinisierten C-Fasern (Anton und Peppel, 1991;

Sekizawa und Tsubone, 1994). Den Letztgenannten wird insbesondere die Weiterleitung brennender, schmerzhafter Wahrnehmungen zugeschrieben (Sinclair und Hinshaw, 1950; Torebjörk und Hallin, 1970; Mackenzie et al., 1975). Über die A<sub>delta</sub>-Fasern werden v. a. scharfe, stechende Sensationen übermittelt (Torebjörk und Hallin, 1970; Mackenzie et al., 1975). Die beiden Fasersysteme unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich Myelinisierung, Durchmesser und Leitungsgeschwindigkeit, sondern auch in ihrem Adaptationsverhalten. So reagieren die einzelnen Fasern unterschiedlich auf wiederholte chemische Stimulation (Hummel, 2000). Über die C-Fasern kommt es bei kleinem Interstimulusintervall (ISI) zu einer Aufsummation brennender, schmerzhafter Wahrnehmungen, nachdem zunächst die wahrgenommene Gesamtintensität des Reizes ansteigt, bis sich schließlich eine andauernde dumpfe, brennende und schmerzhaftige Wahrnehmung einstellt (Price, 1972; Hummel et al., 1994; Hummel, 2000). Das wahrgenommene Stechen nach Reizung der A<sub>delta</sub>-Fasern wiederum sinkt bei kleinem ISI mit jedem Stimulus (Hummel et al., 1994). Dies wird auf eine Adaptation der Fasern während anhaltender schmerzhafter Stimulation zurückgeführt (Adriaensen et al., 1983). Neben der peripheren Adaptation werden aber auch zentrale Habitationsvorgänge für dieses Phänomen verantwortlich gemacht (Price et al., 1977). Die beschriebenen Charakteristika verdeutlichen schon auf Ebene der Nervenfasern, welche Komplexität dem intranasalen trigeminalen System zugrunde liegt.

### 2.3.3 Trigeminale Rezeptoren

Die freien Endigungen der Nervenfasern im trigeminalen System fungieren als Nozizeptoren, welche potenziell gewebsschädigende Reize wahrnehmen und an das zentrale Nervensystem weiterleiten (Caterina et al., 1997). Diese Reize können mechanischer, thermischer oder auch chemischer Natur sein. Zur Wahrnehmung chemosensorischer Stimuli sind die trigeminalen Nervenendigungen mit Chemorezeptoren ausgestattet.

Der bekannteste unter Ihnen ist sicher der sog. „Capsaicin-Rezeptor“ TRPV1 aus der Familie der TRP-Ionenkanäle (*transient receptor potential*), welcher in trigeminalen Ganglien und in Spinalganglien nachgewiesen wurde. Es handelt sich um einen nicht-selektiven Kationenkanal, welcher bei schmerzhaftem, potenziell gewebsschädigendem Temperaturanstieg aktiviert wird. Neben Hitzereizen > 43°C wird der TRPV1 auch durch Capsaicin aktiviert, dem für die Schärfe verantwortlichen Inhaltsstoff in Chilischoten, was ihm den Namen „Capsaicin-Rezeptor“ gab. Außerdem scheint der Rezeptor auch durch extrazelluläre Protonen aktiviert zu werden (Bevan und Geppetti, 1994; Caterina et al., 1997; Tominaga et al., 1998). Die genauen Wirkmechanismen und seine Rolle im

trigeminalen chemosensorischen System scheinen dennoch nicht abschließend geklärt und sind Gegenstand intensiver Forschung. So äußerte die Arbeitsgruppe um Wang Zweifel an der Beteiligung des TRPV1 an der trigeminalen Antwort auf CO<sub>2</sub>, da sie zeigen konnte, dass es zu keinem Abfall der Reaktion auf CO<sub>2</sub> nach Blockade von TRPV1 kam (Wang et al., 2010).

Ein weiterer Kanal, welcher in trigeminalen Nervenendigungen nachgewiesen wurde (Ichikawa und Sugimoto, 2002), ist der ASIC3 aus der Familie der säuresensitiven Ionenkanäle (*acid sensing ion channels*). Dieser Kanal wird durch Protonen bzw. pH-Wert Verschiebung in den sauren Bereich aktiviert. Über den Einstrom von Na<sup>+</sup> wird ein Aktionspotenzial ausgelöst (Waldmann und Lazdunski, 1998).

Da sich die Antwort sensorischer Fasern auf CO<sub>2</sub> von der auf extrazelluläre Protonen unterscheidet (Steen et al., 1992), wird zusätzlich zum TRPV1 noch ein anderer Rezeptor aus der TRP-Familie für die Antwort auf CO<sub>2</sub>-induzierte trigeminale Stimuli für wahrscheinlich gehalten. Hierbei handelt es sich um den TRPA1. Neben Aktivierung durch Temperaturen < 17 °C (Bandell et al., 2004), ist er mechano- und chemosensitiv und kann u. a. auch von Pflanzenprodukten (Senföl, Zimtaldehyd), industriellen Produkten (Formaldehyd, Acrolein) und Produkten oxidativen Stress' aktiviert werden (Patapoutian et al., 2009). Im Gegensatz zum TRPV1 und zu den ASICs wird dieser Kationenkanal durch intrazelluläre Ansäuerung aktiviert (Wang et al., 2010).

Des Weiteren soll der sog. „Menthol-Rezeptor“ TRPM8 erwähnt werden. Er ist sensibel für Kältereize und kann zusätzlich auch durch Menthol aktiviert werden. Daraus ergibt sich die kühlende Sensation, welche durch Menthol ausgelöst wird (Tominaga und Caterina, 2004).

Weiterhin sind neben den genannten Rezeptoren die sog. *solitary chemosensory cells* (SCC) in das trigeminale chemosensorische System involviert. Finger et al. konnten diese speziellen chemosensorischen Zellen bei Nagern nachweisen. Sie bilden an der Oberfläche des nasalen Epithels synaptische Kontakte mit afferenten trigeminalen Nervenfasern. Die SCC enthalten T2R-Bitterstoffrezeptoren und das G-Protein alpha-Gustducin, welches in die Wahrnehmung chemosensorischer Reize involviert ist. Die SCC befinden sich im vorderen Bereich der Nasenhaupthöhle im Anschluss an das Vestibulum entlang der anterioren Gänge des vomeronasalen Organs und sind somit ideal lokalisiert, um potenziell schädigende Substanzen wahrzunehmen und über trigeminale Schutzreflexe deren Inhalation zu verhindern. Die SCC scheinen eine Möglichkeit darzustellen, über welche das trigeminale System Substanzen erkennen kann, welche nicht in der Lage sind, das nasale Epithel zu durchdringen um die freien Nervenendigungen der trigeminalen Fasern zu erreichen (Finger et al., 2003).

Neben den SCC und den oben beschriebenen Rezeptoren scheinen noch einige weitere in die trigeminale Chemosensorik involviert, u. a. bestimmte Kaliumkanäle (Bautista et al., 2008), aber auch spezielle Subtypen von Chemorezeptoren für körpereigene Substanzen wie Adenosintriphosphat (Cook et al., 1997) oder Acetylcholin, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll. Jedoch verdeutlicht die Vielfalt der in die trigeminale Chemosensorik involvierten Rezeptoren die unheimliche Komplexität dieses Systems.

### 2.3.4 CO<sub>2</sub> als trigeminaler Stimulus

Schon Cain und Murphy bedienten sich 1976 bzw. 1980 dem nahezu geruchslosen CO<sub>2</sub> als Testsubstanz für trigeminale Untersuchungen (Cain, 1976; Cain und Murphy, 1980). In der Tat ist CO<sub>2</sub> der einzige bekannte Reizstoff mit keiner, bzw. einer allenfalls geringen olfaktorischen Wahrnehmung (Bensafi et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass intranasal appliziertes CO<sub>2</sub> sowohl die C-Fasern (Handwerker und Kopal, 1993) als auch die kleinen myelinisierten A<sub>delta</sub>-Fasern erregt (Thürauf et al., 1991; Sekizawa und Tsubone, 1994). Insbesondere für kurz andauernde Schmerzreize erscheint CO<sub>2</sub> als geeignete Testsubstanz (Hummel et al., 2003a).

Wenn CO<sub>2</sub>-Moleküle auf die Nasenschleimhaut treffen, so diffundieren sie anschließend durch die Zellmembran und unter Katalyse durch die Carboanhydrase kommt es zur Reaktion zu Protonen (H<sup>+</sup>) und Bikarbonat (HCO<sup>3-</sup>) (Komai und Bryant, 1993). Bedingt durch den intrazellulären pH-Wechsel öffnen sich die Kationenkanäle der Nozizeptoren und es kommt zu einer langsamen Depolarisation (Steen et al., 1999). Die Kanäle können auch von Capsaicin aktiviert werden. So zeigte sich in Tierversuchen, wo die Kanäle durch Capsaicin zerstört wurden, eine stark verminderte Reizantwort auf CO<sub>2</sub>, verglichen mit der Kontrollgruppe (Thürauf et al., 1991).

Vause et al. zeigten, dass CO<sub>2</sub>-Stimuli die Freisetzung von CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) aus trigeminalen Nervenfasern triggern (Vause et al., 2007). Dieser molekulare Mechanismus stellt einen wichtigen Beitrag zur olfaktorisch-trigeminalen Interaktion auf Rezeptorebene dar, worauf später noch ausführlicher eingegangen werden soll.

### 2.3.5 Etablierte Methoden zur Untersuchung des intranasalen trigeminalen Systems

Zahlreiche Messungen beschäftigten sich mit der Bestimmung trigeminaler Schwellen (Cometto-Muñiz et al., 1997; Lötsch et al., 1997b). Hierbei scheint v. a. das Rezeptorlevel, also die periphere Ebene der trigeminalen Reizverarbeitung, bedeutsam.

Beachtet werden muss, dass bei den Schwellenmessungen die kognitiven Funktionen der Probanden eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. So handelt es sich oft um komplexe Experimentanordnungen, z. B. unter Zuhilfenahme des *Staircase*-Prinzips (vgl. Schwellentestung mittels *Sniffin' Sticks* in Abschnitt 4.5.2), wo Erinnerung und Stimulusdiskrimination wichtige Bestandteile sind (Wysocki et al., 2003). Andere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Bewertung der Stimulusintensität bei überschwelligem Reizen.

#### 2.3.5.1 Psychophysische Messungen

In vielen Testungen macht man sich die Lateralisierungsfähigkeit trigeminaler Reize zu Nutze (Kobal et al., 1989). Im Unterschied zu olfaktorischen Stimuli kann von den Probanden bei monorhinaler trigeminaler Stimulation die Seite, auf welcher der Reiz appliziert wurde, benannt werden (Cometto-Muñoz und Hernández, 1990; Hummel et al., 2003a; Frasnelli und Hummel, 2005). Hier stellt sich jedoch die Frage, ob diese Fähigkeit auf die allgemeine trigeminale Sensibilität des Probanden bezogen ist, oder z. B. auf die spezifische Wahrnehmung durch die  $A_{\text{delta}}$ -Fasern zurückzuführen ist (Kobal et al., 1989).

#### 2.3.5.2 Elektrophysiologische Messungen

Direkt von der Oberfläche des respiratorischen Epithels kann das sog. negative Mucosapotenzial (NMP) abgeleitet werden. Dabei handelt es sich um eine nichtinvasive Methode, bei der mittels einer auf die Nasenschleimhaut applizierten Elektrode das elektrische Potenzial, welches durch einen trigeminalen Stimulus erzeugt wird, gemessen werden kann (Kobal, 1981). Es kann nur auf der Seite der trigeminalen Stimulation aufgezeichnet werden (Thürauf et al., 1993) und spiegelt insbesondere funktionelle Aspekte der trigeminalen Chemosensoren und damit Charakteristika des peripheren trigeminalen Systems wider (Thürauf et al., 1991). Die Amplitudengröße ist abhängig von Stimulusdauer und Stimuluskonzentration (Thürauf et al., 1993; Hummel et al., 1998b). Bei wiederholten Reizen mit kurzem ISI nehmen die Amplituden ab, je länger das ISI, desto größer sind die abgeleiteten Amplituden.

Ähnlich dem Prinzip des Elektroenzephalogramms können Ereignis-korrelierte Potenziale als Reaktion auf trigeminale Stimuli von der Kopfoberfläche abgeleitet werden. Diese sind kortikaler Herkunft und geben Auskunft über die verschiedenen Stationen der kognitiven Verarbeitung trigeminaler Funktionen (Hummel und Kobal, 1992; Livermore et al., 1992). Die Amplitudengröße ist abhängig von



Stimuluskonzentration und wahrgenommener Intensität der Stimuli. Bei wiederholter Stimulation nehmen die Amplituden ab, je kleiner das ISI, desto kleiner sind auch die Amplituden (Hummel, 2000). Die Potenziale sollen v. a. Aspekte der Verarbeitung stechender Wahrnehmungen ( $A_{\text{delta}}$ -Fasern) widerspiegeln (Handwerker und Kopal, 1993).

### **2.3.6 Trigemiale Sensibilität bezogen auf das Geschlecht**

Bereits 1985 konnten Cometto-Muñiz und Noriega zeigen, dass Frauen sensitiver auf beißende Stimuli reagieren als Männer (Cometto-Muñiz und Noriega, 1985). Auch zahlreiche folgende Untersuchungen und Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen empfindlicher für trigeminale Reize sind. Bei Ableitung Ereignis-korrelierter Potenziale zeigen sie größere Amplituden (Hummel et al., 1998a; Hummel et al., 1998b; Frasnelli und Hummel, 2005; Frasnelli et al., 2006). Auch in verschiedenen Studien, welche sich mit der oben bereits erwähnten Lateralisierungsfähigkeit trigeminaler Reize beschäftigten, schnitten Frauen besser ab (Frasnelli et al., 2011). Auch das NMP wird bei Stimulation mit dem trigeminalen Reizstoff Menthol bei weiblichen Probanden bereits bei geringeren Konzentrationen ausgebildet als bei Männern (Frasnelli und Hummel, 2003).

### **2.3.7 Trigemiale Sensibilität bezogen auf das Lebensalter**

Schon seit vielen Jahren ist bekannt, dass die trigeminale Sensibilität mit steigendem Lebensalter abzunehmen scheint. Bereits 1982 konnte die Arbeitsgruppe um Stevens eine altersabhängige Abnahme der wahrgenommenen Intensität von  $\text{CO}_2$  zeigen (Stevens et al., 1982). Auch Murphy fand 1983 höhere Schwellenwerte für trigeminale Reize bei älteren Probanden (Murphy, 1983). So steigt auch die Schwelle für die durch  $\text{CO}_2$  ausgelöste reflektorische transitorische Apnoe altersabhängig an (Stevens und Cain, 1986). Diese Beobachtungen bestätigten sich in zahlreichen folgenden Studien (Hummel et al., 2003a; Wysocki et al., 2003). Auch in Untersuchungen mit Ereignis-korrelierten Potenzialen konnte ein altersabhängiger Verlust intranasaler trigeminaler Funktionen nachgewiesen werden (Hummel et al., 1998b).

Auf Ebene der Nervenfasern scheint im Alter insbesondere die Antwort der  $A_{\text{delta}}$ -Fasern auf schmerzhaft Hitzereize abzunehmen, während die Funktion der C-Fasern nahezu unbeeinträchtigt bleibt (Chakour et al., 1996). Dieses Phänomen korreliert mit histologischen Untersuchungen, die zeigen, dass sich die Anzahl der myelinisierten  $A_{\text{delta}}$ -Fasern mit steigendem Alter verringert (Ochoa und Mair, 1969; Kenshalo, 1986). Bezogen auf die trigeminale Sensibilität konnte gezeigt werden, dass im Alter v. a.

stechende Sensationen, welche über  $A_{\text{delta}}$ -Fasern vermittelt werden, vermindert sind, wohingegen brennende Eindrücke (C-Fasern) weitestgehend unverändert wahrgenommen werden. Damit in Einklang steht die bereits erwähnte Beobachtung geringerer Amplitudengröße von Ereignis-korrelierten Potenzialen bei älteren Patienten, welche größtenteils auf die Aktivierung von  $A_{\text{delta}}$ -Fasern zurückzuführen sind (Hummel et al., 1994). Auch die Intensität, mit welcher trigeminale Stimuli wahrgenommen werden, zeigt einen steileren Anstieg bei jungen Erwachsenen.

## **2.4 Olfaktorisch-trigeminale Interaktion**

### **2.4.1 Allgemeines**

Das Zusammenspiel des olfaktorischen und des trigeminalen Systems bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Düften und irritativen Stimuli ist seit langem bekannt, jedoch sind die Ebenen auf welchen eine wechselseitige Modulation stattfindet, vielfältig, und die genauen Mechanismen der Interaktion mehr als komplex, sodass in den letzten Jahrzehnten viele Studien und Untersuchungen erfolgt sind, die versuchten, sich diesen Fragestellungen zu nähern (Stone und Rebert, 1970; Cain und Murphy, 1980; Bouvet et al., 1987). Bereits 1974 bestätigte William Cain die noch viel länger zurückliegenden Beobachtungen seiner Vorgänger, dass die meisten Düfte in hohen Konzentrationen selbst in der Lage sind, das trigeminale System zu aktivieren (Fröhlich, 1851; Skramlik, 1926; Elsberg et al., 1935) und so z. B. einen kühlenden Eindruck oder auch Schmerz zu verursachen (Cain, 1974). Außerdem fand er heraus, dass trigeminale Aktivierung sowohl die Wahrnehmung einzelner Düfte beeinflusst aber auch die Sensation in binären Mischungen moduliert (Cain, 1976; Kratskin et al., 2000; Brand, 2006). In einer Untersuchung sollten die Probanden Geruch und Schärfe von Butanol bei verschiedenen Konzentrationen bewerten. Es zeigte sich, dass die Geruchskomponente bei steigender Konzentration immer mehr sank, wohingegen die beißenden, scharfen Sensationen zunehmend im Vordergrund standen. Bei niedrigen Konzentrationen trug die „Schärfe“ wenig zum Gesamteindruck bei, bei hohen Konzentrationen hatte sie einen disproportional großen Anteil am Gesamteindruck der Wahrnehmung des Butanols (Cain, 1976). Die Beobachtung, dass trigeminale Komponenten, bzw. trigeminale Aktivierung die Intensität einer Duftsensation vermindert bzw. unterdrückt, bestätigte sich in zahlreichen folgenden Untersuchungen. So konnten Kobal und Hummel zeigen, dass in binären Mischungen  $\text{CO}_2$  die Intensität der Duftsensation von Vanillin unterdrückt (Kobal und Hummel, 1988). Auch Cometto-Muñiz

und Hernandez bestätigten, dass bei gemischt olfaktorisch-trigeminalen Stimuli die Duftkomponente hypoadditiver Natur ist, wohingegen die trigeminale Komponente additiven oder gar hyperadditiven Charakter aufweist (Cometto-Muñiz und Hernández, 1990). Auch werden trigeminale Stimuli intensiver wahrgenommen, wenn sie von olfaktorischer Aktivierung begleitet sind (Kobal und Hummel, 1988; Livermore et al., 1992).

Um das komplexe Zusammenspiel der beiden chemosensorischen Systeme genau untersuchen zu können, wäre es hilfreich die beiden Systeme zunächst getrennt jeweils für sich genau zu erfassen und zu analysieren. Bezugnehmend auf die oben beschriebene Tatsache, dass die meisten Gerüche in hohen Konzentrationen selbst zu trigeminaler Aktivierung führen, so bedeutet dies umgekehrt aber auch, dass die olfaktorische Schwelle eines Stimulus stets unter der irritativen Schwelle liegt (Hummel et al., 1992; Cometto-Muñiz et al., 2005), was eine alleinige Exploration eines Systems schwierig bis unmöglich macht. Daher konzentrierten sich zunächst viele trigeminale Untersuchungen auf die Arbeit mit anosmischen Probanden, um so die olfaktorischen Einflüsse zu umgehen (Kobal und Hummel, 1988; Kobal et al., 1989; Hummel et al., 2003a).

#### **2.4.2 Ebenen der Interaktion**

Die Komplexität des olfaktorisch-trigeminalen Zusammenspiels in Bezug auf die intranasale Chemosensorik zeigt sich auch, wenn man die verschiedenen Orte der Interaktion betrachtet. So lassen sich wechselseitige Modulationen des jeweils anderen Systems sowohl peripher auf Rezeptorebene, als auch zentral, finden.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Reizantwort der ORN durch die Ausschüttung von Substanz P oder anderen Peptiden (z. B. CGRP) aus den Endigungen der trigeminalen Nervenfasern moduliert werden kann (Hummel und Livermore, 2002). Verantwortlich dafür scheinen lokale axonale Reflexe zu sein. Durch die Ausschüttung der Peptide ändert sich u. a. das physikalische Umfeld der ORN und damit auch deren Antwortverhalten auf olfaktorische Stimuli (Hummel und Livermore, 2002). Bereits 1989 konnten Silverman und Kruger zeigen, dass epitheliale Fortsätze des N. ethmoidalis anterior bei Ratten peptiderge nozizeptive Nervenendigungen mit CGRP und Substanz P als Neuropeptide enthalten (Silverman und Kruger, 1989; Finger und Böttger, 1993). Die Arbeitsgruppe um Frings untersuchte 2013 die Dichte der peptidergen trigeminalen Innervation im olfaktorischen Epithel von Ratten. Demnach befinden sich im Epithel, welches die Nasenmuscheln bedeckt, ca. 400 – 600 trigeminale

Fasern pro mm<sup>2</sup>. Das bedeutet, dass jedes ORN nicht mehr als 50 µm von der nächsten trigeminalen Faser entfernt ist. Entlang der ganzen Länge der trigeminalen Fasern fanden sich CGRP-enthaltende Varikositäten. Über CGRP können die ORN direkt beeinflusst werden, da diese Rezeptoren für CGRP besitzen und so quasi selbst einen Kanal für die Modulation der olfaktorischen Wahrnehmung durch den N. trigeminus bilden (Daiber et al., 2013).

Die meisten aufsteigenden Afferenzen des trigeminalen Systems kreuzen auf die Gegenseite und könnten so auch Anschluss an die Verarbeitungswege olfaktorischer Stimuli finden (Brand, 2006; Iannilli et al., 2007). Einige der trigeminalen Ganglienzellen, welche ihre sensorischen Fasern in das nasale Epithel senden, besitzen auch Zweige, welche direkt zum Ncl. spinalis n. trigemini und zum Bulbus olfactorius führen. Diese kollaterale Innervation von Epithel und Bulbus könnte einen möglichen Weg darstellen, wie nasale Irritation über Axonreflexe die Verarbeitung olfaktorischer Eindrücke beeinflusst (Schaefer et al., 2002).

Auch auf zentraler Ebene finden sich mehrere Schnittstellen, wo trigeminale Afferenzen mit olfaktorischen Informationen zusammentreffen. Stone und Rebert konnten bereits 1970 bei Versuchen mit Kaninchen zeigen, dass eine Blockade des N. trigeminus im Ganglion Gasseri mittels Lidocain die spontane Antwortrate olfaktorischer Neurone im Bulbus olfactorius erhöhte, was für eine Suppression olfaktorischer Sensationen durch trigeminale Fasern spricht (Stone und Rebert, 1970). Auch im mediodorsalen Thalamus von Ratten zeigt sich eine erhöhte Duft-induzierte Aktivität bei Blockade des trigeminalen Systems (Inokuchi et al., 1993), sodass hier von einer Konvergenz zwischen olfaktorischem und trigeminalem System auszugehen ist (Brand, 2006). Eine Schlüsselstelle für die Verarbeitung und Bewusstwerdung olfaktorischer Sensationen stellt der piriforme Kortex dar. Jedoch erreichen auch Signale trigeminaler Fasern den anterioren piriformen Kortex (Brand, 2006). Durch Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) weiß man, dass sich neben dem piriformen Kortex noch in weiteren, primär als olfaktorisch bekannten Zentren, trigeminal induzierte Aktivität zeigt. So konnte CO<sub>2</sub>-vermittelte Aktivität im Bereich der Insula, des orbitofrontalen Kortex und im piriformen Kortex nachgewiesen werden (Hummel et al., 2005; Albrecht et al., 2010). Trigeminale Aktivierung findet sich auch im Bereich des superioren temporalen Gyrus (Hummel et al., 2005). Von diesem ist bekannt, dass er eine wichtige Rolle bei der frühen kognitiven Verarbeitung olfaktorischer Informationen spielt (Kettenmann et al., 1996). Auch im anterioren Ncl. caudatus, welcher v. a. in die Diskrimination verschiedener Geruchsqualitäten involviert ist (Savic et al., 2000), zeigt

sich nach trigeminaler Stimulation durch CO<sub>2</sub> vermehrte Aktivität im fMRT (Hummel et al., 2005).

Insgesamt findet sich bei gemischt olfaktorisch-trigeminalen Stimuli eine höhere kortikale Aktivierung als es die bloße Summe der einzelnen Komponenten ergeben würde (Kobal und Hummel, 1988; Toller, 1999; Frasnelli et al., 2006).

### **2.4.3 Konsequenzen des erworbenen Geruchsverlustes für die trigeminale Sensibilität**

In *The Human Sense of Smell* beschrieben Walker und Jennings 1991 ein Ansteigen der Schwellen für die Wahrnehmung der trigeminalen Substanzen Essigsäure, Propansäure und Amylazetat bei anosmischen Patienten und vermuteten daraufhin, dass im intakten chemosensorischen System ein olfaktorisches Priming, also eine Bahnung trigeminal-vermittelter Sensationen durch das olfaktorische System stattfindet (Walker und Jennings, 1991). Erhöhte Schwellen für trigeminale Reizstoffe fanden sich in zahlreichen klinischen Studien mit anosmischen Probanden (Kobal und Hummel, 1988; Toller, 1999; Frasnelli et al., 2006). Auch in Untersuchungen, welche sich auf die Lateralisierbarkeit trigeminaler Stimuli konzentrierten, erzielten Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion schlechtere Ergebnisse als normosmische Probanden. Die Ursache des Geruchsverlustes scheint dabei unerheblich zu sein (Hummel et al., 2003a). Auch in fMRT-Studien zeigten anosmische Probanden nach Applikation trigeminaler Stimuli eine geringere Aktivierung in den typischerweise durch somatosensorische bzw. irritative Reize aktivierten Hirnarealen (primär- und sekundärsomatosensorischer Kortex, Insula). Außerdem fand sich keine zentrale Lateralisation bei den Anosmikern. Bei normosmischen Personen wird, wie durch olfaktorische Stimuli auch, vornehmlich die rechte Hemisphäre aktiviert (Iannilli et al., 2007). Interessanterweise scheint die verminderte trigeminale Sensitivität in gewisser Weise abhängig von der Dauer der bestehenden olfaktorischen Dysfunktion zu sein. So zeigten sich bei kürzlich erworbener Anosmie kleinere Amplituden Ereignis-korrelierter Potenziale als bei bereits seit längerem bestehenden Riechverlust. Möglicherweise ist die mit der bestehenden Dauer des Riechverlustes wieder ansteigende trigeminale Sensibilität als eine Art Kompensation für den totalen Verlust der olfaktorischen Funktion zu sehen (Hummel, 2000).

### 3. Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie

Unter Zuhilfenahme etablierter Untersuchungsmethoden des intranasalen trigeminalen Systems ließen sich in der Vergangenheit bereits viele wichtige Erkenntnisse zur Funktionsweise desselben gewinnen. Den Methoden gemein ist allerdings, dass sie alle mit einem mehr oder weniger erheblichen technischen und apparativen Aufwand verbunden sind. So lassen sich weder die beschriebenen NMP noch trigeminale Ereignis-korrelierte Potenziale schnell und zuverlässig im klinischen Alltag gewinnen. Auch ein Olfaktometer, welches aufwändig programmiert werden muss, um so die gewünschten Konzentrationen trigeminaler Stimuli zu liefern, ist für den spontanen und routinemäßigen Einsatz in der täglichen klinischen, aber auch wissenschaftlichen Arbeit, wenig geeignet und in vielen Zentren bereits aus rein ökonomischen Gründen nicht verfügbar.

Die Eignung von CO<sub>2</sub> als trigeminale Testsubstanz wurde bereits beschrieben. Auch in der vorliegenden Arbeit diente es zur Erfassung der trigeminalen Empfindlichkeit. In den meisten bisherigen Studien wurde eine trigeminale Schwelle als die Konzentration von CO<sub>2</sub> bestimmt, ab welcher sich stechende nasale Empfindungen einstellen (Anton et al., 1992) oder aber derjenige Konzentrationsunterschied ermittelt, ab welchem die einzelnen CO<sub>2</sub>-Stimuli korrekt diskriminiert werden können (Thürauf et al., 1994).

Eine Basis der vorliegenden Arbeit ist die Annahme, dass das intranasale trigeminale System die Gesamtheit eines Stimulus erfasst und nicht nur dessen Konzentration (Cometto-Muñiz und Cain, 1984). Demzufolge sollte es möglich sein, einen Test zu konzipieren, welcher mit einer festen, gleichbleibenden Konzentration von CO<sub>2</sub> arbeitet. Da reines, also 100%iges CO<sub>2</sub>, verwendet wurde, wurde eine relativ geringe, gleichbleibende Flussgeschwindigkeit von 200 ml/min für die CO<sub>2</sub>-Impulse gewählt. Bei definierter Konzentration und gleichbleibender Flussrate erfolgte die Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit über eine Änderung der Stimulusdauer (Frasnelli et al., 2011). Nachdem ein entsprechender Apparat konzipiert und gebaut wurde, erfolgte die klinische Erprobung i. R. der vorliegenden Studie. Um anschließend die Reliabilität und Validität des neuartigen Stimulators beurteilen zu können, wurden entsprechende Fragen formuliert, welche die bereits beschriebenen Charakteristika des intranasalen trigeminalen Systems aufgreifen. Anhand dieser soll der neue CO<sub>2</sub>-Stimulator beurteilt werden. Sie lauten folgendermaßen:

1. Kann mit dem neuartigen Stimulator die individuelle CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit und damit die trigeminale Sensitivität zuverlässig und reproduzierbar gemessen werden?
2. Lassen sich die bereits bekannten Unterschiede der trigeminalen Sensitivität bezogen auf das Geschlecht erfassen?
3. Zeigt sich eine Abhängigkeit der trigeminalen Sensitivität vom Alter der Probanden?
4. Was lässt sich über den Zusammenhang der trigeminalen Sensitivität zum Riechvermögen sagen?
5. Finden sich Unterschiede der trigeminalen Sensitivität bezogen auf die Genese der olfaktorischen Dysfunktion bei Patienten mit Riechstörungen?

## 4. Material und Methoden

### 4.1 Ethische Grundlagen

Nach positiver Begutachtung der Studie durch die zuständige Ethikkommission (Bearbeitungsnummer EK 156052012) wurde diese im Zeitraum Mai 2013 bis Oktober 2013 im Arbeitsbereich für Riechen und Schmecken der HNO-Universitätsklinik Dresden durchgeführt. Sowohl alle teilnehmenden Probanden als auch die Patienten wurden vor Beginn der Testungen umfassend über Zielsetzung und Ablauf der bevorstehenden Untersuchungen informiert. Diese erfolgten entsprechend den in der Deklaration von Helsinki festgelegten ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (Seoul, 2008). Ihre freiwillige Teilnahme bestätigten sie durch Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. Diese beinhaltete neben der Zustimmung zur wissenschaftlichen Auswertung der in der Studie erhobenen Daten u. a. das Recht der Probanden, jederzeit, und ohne Angabe von Gründen aus der Untersuchungsreihe ausscheiden zu können.

### 4.2 Allgemeines Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer prospektiven Untersuchung. Um eine umfassende Erprobung bzw. anschließende Beurteilung der Validität des neuartigen CO<sub>2</sub>-Stimulators zu ermöglichen, erfolgten Messungen sowohl an einem Kollektiv gesunder Probanden, die über keine wesentlichen Beeinträchtigungen ihres Riechvermögens verfügten, als auch an einer definierten Gruppe von Patienten, welche an Riechstörungen verschiedener Art litten. Die gesunden Probanden wurden dabei zweizeitig mit dem CO<sub>2</sub>-Stimulator untersucht, um eine Aussage über die Reliabilität desselben zu ermöglichen. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Untersuchungsterminen betrug im Durchschnitt 11 Tage (Standardabweichung SD = 11,8 Tage). Bei den Patienten wurde sich auf eine einzeitige Testung beschränkt, da zweizeitige Messungen bei vielen der untersuchten Teilnehmer schon aus logistischen Gründen nicht möglich gewesen wären. Um zu eruieren, ob sich die bisher bekannten Beziehungen des trigeminalen Systems zum Olfaktorischen auch mittels des neuen CO<sub>2</sub>-Stimulators aufzeigen lassen, erfolgte bei allen Studienteilnehmern neben der trigeminalen Testung auch eine ausführliche olfaktorische Prüfung mittels der *Sniffin' Sticks*. Der beschriebene Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 veranschaulicht.



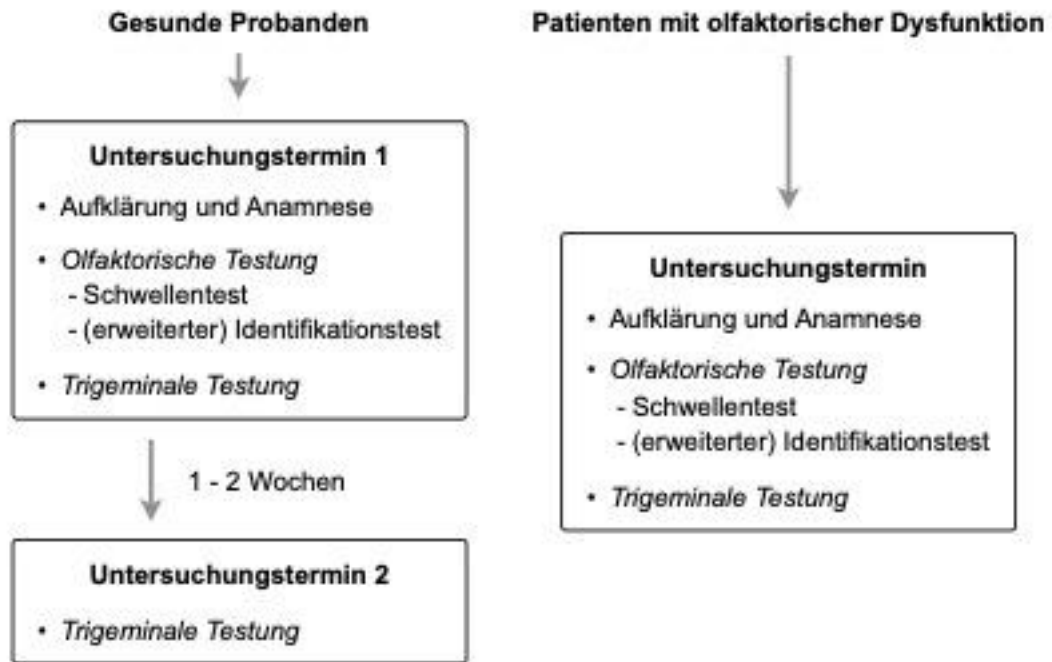


Abbildung 1: Allgemeines Studiendesign.

## 4.3 Versuchsteilnehmer

### 4.3.1 Gesunde Probanden

Für die Studie konnten insgesamt 100 Versuchsteilnehmer im Alter von 20 bis 88 Jahren gewonnen werden, von denen 49 weiblichen und 51 männlichen Geschlechts waren. Es wurde darauf geachtet, dass auf beiden Seiten in etwa gleich viele Teilnehmer jeden Alters standen, um allgemeingültige Aussagen zu erhalten. Dazu wurden die Probanden in die Gruppen jüngere Teilnehmer bis einschließlich 50 Jahre und ältere Teilnehmer > 50 Jahre eingeteilt. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Wesentlichen über Aushänge im und um das Areal des Universitätsklinikums Dresden sowie über persönliche Kontakte. Vor Beginn der Probandensuche wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie festgelegt. Eine Übersicht über diese bietet Tabelle 1. Von den insgesamt 100 untersuchten Probanden konnten 2 aufgrund unzureichender olfaktorischer Leistung nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden. Die beiden Probanden erzielten im erweiterten 32er-Identifikationstest (vgl. Abschnitt 4.5.3) einen Wert unter 22 Punkten, sodass für die statistische Auswertung nur die Daten von den restlichen 98 normosmischen Probanden verwendet wurden.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für gesunde Probanden.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• freiwillige Teilnahme</li> <li>• 18 Jahre und älter</li> <li>• eigenanamnestisch normales Riechvermögen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen</li> <li>• relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich</li> </ul>

#### 4.3.2 Patienten

Das Patientenkollektiv umfasste zunächst insgesamt 63 Personen, welche nahezu ausnahmslos über die wöchentlich stattfindende Sprechstunde für Riech- und Schmeckstörungen an der HNO-Universitätsklinik Dresden gewonnen werden konnten. Die Altersspanne reichte von 24 bis 88 Jahre. Es wurden 37 Frauen und 26 Männer untersucht. Dabei gab es keine besondere Einschränkung bezüglich der Art oder bisherigen Dauer der vorhandenen Riechstörung. Für die statistische Auswertung wurden letztlich die Daten von 52 Patienten verwendet. Ausgeschlossen wurde eine Patientin mit Verdacht auf eine *multiple chemical sensitivity*, sowie Patienten, welche im SDI einen Wert größer als 30,5 erzielten, oder deren Daten lückenhaft waren.

#### 4.4 Ablauf der Untersuchungstermine

Zunächst wurden die Probanden in einem persönlichen Gespräch über den Zweck sowie den Ablauf der Testungen aufgeklärt. Nachdem sie ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme gegeben hatten, wurden sie gebeten, einen Anamnesebogen auszufüllen. Mittels diesem sollten mögliche Einflussfaktoren, welche sich negativ auf das Riechvermögen auswirken könnten, ausgeschlossen werden. Der erste Untersuchungstermin beinhaltete eine umfassende Riechprüfung mittels *Sniffin' Sticks*. Anschließend wurde dreimalig ein Referenzwert für die trigeminale Sensitivität der Nasenschleimhaut ermittelt. Nach einem Intervall von i. d. R. einer bis zwei Wochen

wurde in einem zweiten Untersuchungsgang erneut dreimalig die trigeminale Testung durchgeführt. Es war darauf zu achten, dass die Probanden zu beiden Testterminen gesund und frei von jeglichen Erkältungssymptomen waren, da davon auszugehen ist, dass das Vorliegen einer akuten Rhinitis beispielsweise die trigeminale Wahrnehmung erheblich einschränken könnte (Hummel et al., 1998c).

## **4.5 Riechprüfung mittels *Sniffin' Sticks***

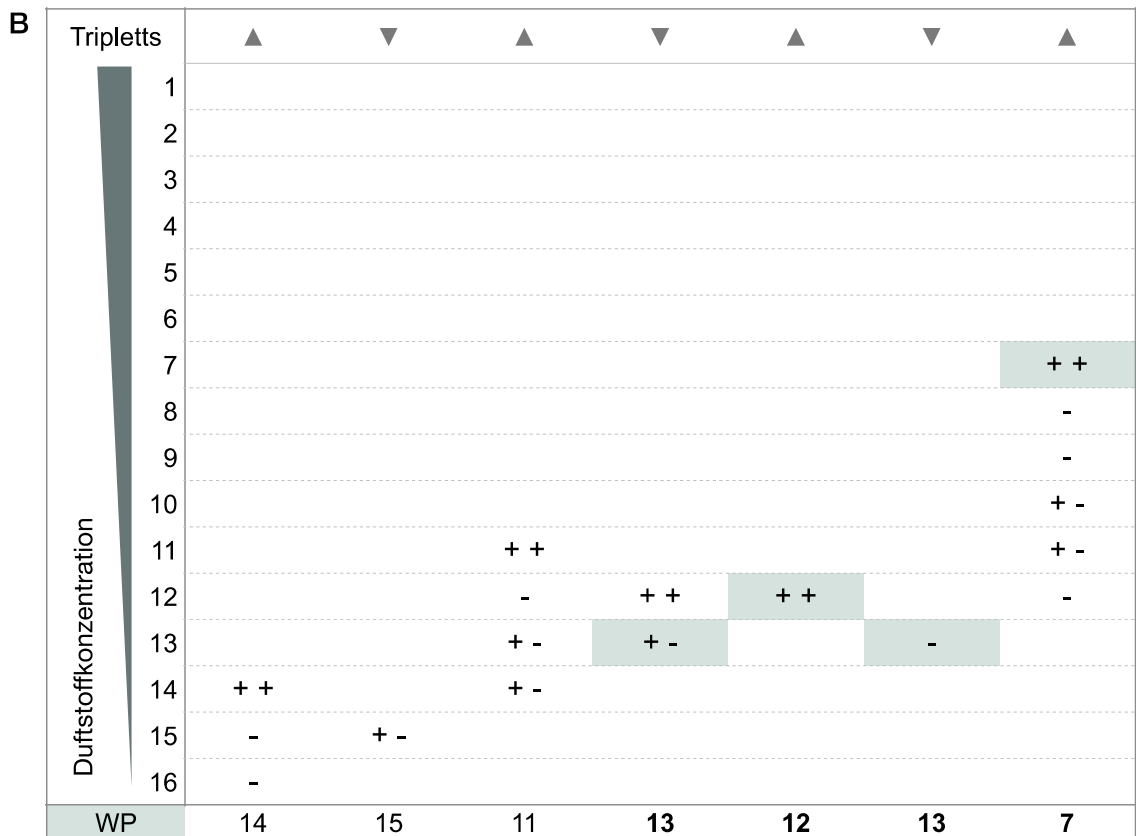
### **4.5.1 *Sniffin' Sticks***

Die Testung des Riechvermögens der Probanden als auch Patienten erfolgte mittels der 1996 von Kobal und Hummel erstmals eingeführten *Sniffin' Sticks* (Burghart GmbH, Wedel, Deutschland). Dieser gut validierte, in der klinischen Praxis v. a. in Mitteleuropa umfassend genutzte Test basiert auf der Verwendung Filzstift-ähnlicher Gebilde (Abbildung 2). Diese 14 cm langen und im Durchmesser ca. 1,3 cm messenden Riechstifte enthalten in ihrem Inneren einen Tampon welcher mit flüssigem bzw. in Propylenglykol gelöstem Duftstoff getränkt ist. Öffnet man die Verschlusskappe, entweicht der Duft und kann vom untersuchten Probanden wahrgenommen werden. Dazu wird diesem jeweils, nachdem die Kappe abgenommen wurde, ein Stift ca. 3 s im Abstand von ca. 2 cm vor beiden Nasenlöchern mittels einer schwenkenden Handbewegung präsentiert (Kobal et al., 1996). Um eine Kontamination der Stifte sowie eine Verfälschung der Geruchswahrnehmung zu vermeiden, ist es unabdingbar, dass der Untersucher während der Darbietung der Stifte Handschuhe trägt. Ebenso sollte die Testung in einem gut gelüfteten, geruchsneutralen Raum durchgeführt werden. Diese Anforderungen wurden in der vorliegenden Studie erfüllt. Außerdem wurden die Probanden gebeten, eine Stunde vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich zu nehmen, kein Kaugummi zu kauen, nicht zu rauchen und ggf. nur Wasser zu trinken, um die Ergebnisse der Tests nicht zu beeinflussen. Üblicherweise wird in der klinischen Praxis der sogenannte SDI-Wert der Patienten ermittelt. SDI steht für Schwelle, Diskrimination, Identifikation - die einzelnen Abschnitte der ausführlichen Untersuchung mittels *Sniffin' Sticks*. In der hier vorliegenden Studie wurde sich auf die Bestimmung der Riechschwelle und einen erweiterten Identifikationstest beschränkt.

#### 4.5.2 Schwellentest

Diese erste Untersuchung diente dazu, herauszufinden, ab welcher Konzentration ein Duftstoff vom Probanden wahrgenommen wird - die individuelle Riechschwelle wurde bestimmt. Für den Test wurden 16 Triplets *Sniffin' Sticks* verwendet. Zwei der drei Stifte eines jeden Triplets sind lediglich mit einem geruchsneutralen Lösungsmittel (Propylenglykol) befüllt. Nur einer der drei Stifte enthält den zu erkennenden Duftstoff, bei welchem es sich um den rosenartigen Phenylethylalkohol handelt.

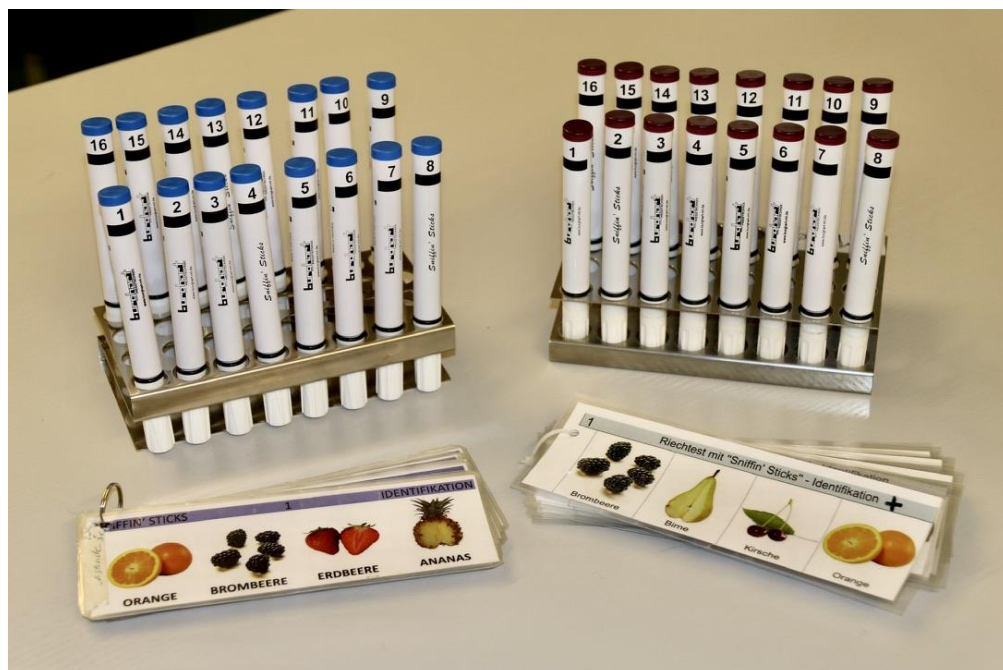
Die Phenylethylalkohol-Lösungen wurden von Triplett zu Triplett im Verhältnis 1:2 verdünnt, begonnen bei einer Konzentration von 4 % im ersten Triplett (Lötsch et al., 2004). Nachdem der Proband mittels einer Schlafmaske verblindet wurde, wurde er zunächst mit dem zu erkennenden Duft vertraut gemacht. Dazu wurde ihm der Phenylethylalkohol-Stift Nr. 1 (höchste Konzentration) für einige Sekunden präsentiert. Anschließend begann der Schwellentest. Dafür wurden dem Probanden nacheinander die drei Stifte eines Triplets präsentiert. Begonnen wurde bei der niedrigsten Konzentration (Triplett 16). Die Reihenfolge der Darbietung wurde dabei vom Untersucher zufällig gewählt. Der Proband wurde nun gebeten anzugeben, bei welchem der drei Stifte er den rosenartigen Duft am ehesten wahrgenommen habe. So arbeitete man sich von Triplett zu Triplett zur nächsthöheren Konzentration. Bei korrekter Identifikation des Duftes durch den Probanden wurde ihm das gleiche Triplett erneut präsentiert. Wurde der Duft auch ein zweites Mal richtig erkannt, war der erste Wendepunkt erreicht und es folgte anschließend die Präsentation des Triplets mit der nächstniedrigeren Konzentration. Bei korrekter Identifikation fuhr man so fort, bei falscher Benennung wurde anschließend wieder das Triplett mit der nächsthöheren Konzentration des rosenartigen Duftes präsentiert. Nach Erreichen von insgesamt sieben derartigen Wendepunkten war der Test beendet und der Schwellenwert errechnet sich als Durchschnittswert der letzten vier Wendepunkte (Hummel et al., 1997; Lötsch et al., 2004). Je höher der erreichte Testwert (S), desto besser ist die Riechempfindlichkeit des Probanden. Der theoretisch bestmögliche Schwellenwert ist 16, das denkbar schlechteste Ergebnis wäre 1.



**Abbildung 2: Olfaktorische Schwellentestung mittels Sniffin' Sticks.** A: Sniffin' Sticks für die olfaktorische Schwellentestung. B: Die exemplarische Berechnung des olfaktorischen Schwellenwertes (S) von 11,25 erfolgt aus dem arithmetischen Mittel (45:4) der letzten vier Wendepunkte (WP). Legende: Erhöhung (▲) oder Erniedrigung (▼) der präsentierten Duftstoffkonzentration; + identifiziert; - nicht identifiziert

### 4.5.3 Identifikationstest

Beim Identifikationstest wurde untersucht, inwieweit die Probanden in der Lage sind, bestimmte Gerüche zu erkennen. Neben dem gebräuchlichen 16-teiligen Identifikationstest (Blau) der *Sniffin' Sticks* wurden noch 16 zusätzliche Düfte aus dem Identifikationstest Plus (Lila) verwendet (Abbildung 3). Bei den dargebotenen Düften handelt es sich um verschiedenste Gerüche aus dem Alltag, welche den Probanden wohl bekannt sein sollten. Bei den verwendeten Duftstoffen handelt es sich um gesundheitlich unbedenkliche künstliche Aromen, welche die natürlichen Düfte imitieren (Hummel et al., 1997). Nachdem ein Stift präsentiert wurde, wurden die Probanden gebeten, sich mittels *forced-multiple-choice*-Verfahren für eine von vier zur Auswahl stehenden Antwortmöglichkeiten zu entscheiden. Waren sich die Probanden unsicher, durfte noch ein zweites oder auch ein drittes Mal am Stift gerochen werden. Auch bei Nicht-Erkennen musste sich für eine Antwortmöglichkeit entschieden werden. Zwischen den einzelnen Darbietungen wurde darauf geachtet, ein Intervall von mind. 30 s einzuhalten, um eine olfaktorische Desensibilisierung zu vermeiden (Kobal et al., 1996). Die korrekt identifizierte Düfte wurden in einem Versuchsprotokoll vermerkt und die Gesamtzahl als I-Wert notiert. Eine Übersicht über die verwendeten Düfte sowie die zur Verfügung stehenden Auswahlmöglichkeiten zeigt Tabelle 2.



**Abbildung 3: Sniffin' Sticks für die (erweiterte) olfaktorische Identifikationstestung.**  
Anmerkung: Repräsentativ dargestellt ist eine aktualisierte Version des Identifikationstest Plus (Lila) mit teils veränderten Auswahlmöglichkeiten, die innerhalb dieser Studie nicht verwendet wurden.

Tabelle 2: Versuchsprotokoll &amp; Auswahlmöglichkeiten des erweiterten Identifikationstests.

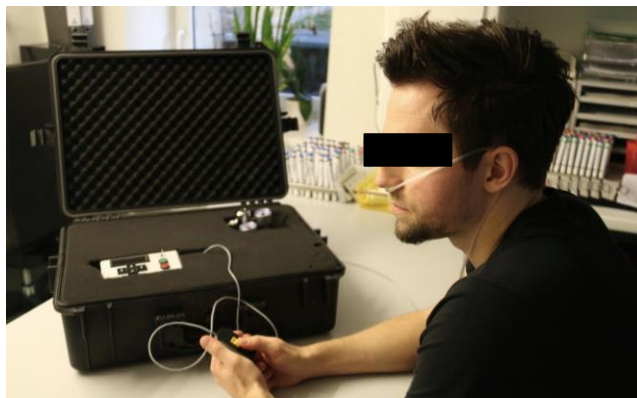
Nr.	Identifikationstest			
1	<b>Orange</b>	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	<b>Schuhleder</b>	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	<b>Zimt</b>	Schokolade
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	<b>Pfefferminz</b>
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	<b>Banane</b>
6	Pfirsich	Apfel	<b>Zitrone</b>	Grapefruit
7	Gummibärchen	<b>Lakritz</b>	Kaugummi	Kekse
8	<b>Terpentin</b>	Gummi	Menthol	Senf
9	<b>Knoblauch</b>	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
10	Zigarette	<b>Kaffee</b>	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	<b>Apfel</b>	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	<b>Gewürznelke</b>
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	<b>Ananas</b>
14	Kamille	Himbeere	<b>Rose</b>	Kirsche
15	Rum	<b>Anis</b>	Honig	Fichte
16	<b>Fisch</b>	Brot	Käse	Schinken

Nr.	Identifikationstest Plus			
1	<b>Birne</b>	Petersilie	Pfefferminz	Orange
2	Apfel	<b>Cola</b>	Gummibärchen	Zitrone
3	Minze	Fichte	<b>Flieder</b>	Schnittlauch
4	Pfirsich	Erdbeere	Weintrauben	<b>Grapefruit</b>
5	Rose	Sauerkraut	Möhre	<b>Gras</b>
6	Pflaume	Melone	<b>Himbeere</b>	Orange
7	Zitrone	<b>Eukalyptus</b>	Lakritz	Fichte
8	<b>Ingwer</b>	Paprika	Vanille	Pfeffer
9	<b>Kokos</b>	Schokolade	Erdnuss	Zimt
10	Gras	<b>Lavendel</b>	Fichte	Rose
11	Zitrone	Johannisbeere	<b>Melone</b>	Orange
12	Kirsche	Erdbeere	Apfel	<b>Pfirsich</b>
13	Knoblauch	Holz	Schinken	<b>Pilze</b>
14	Zigarette	Leder	<b>Geräuchertes</b>	Salami
15	Keks	<b>Karamell</b>	Orange	Gummibärchen
16	<b>Zwiebel</b>	Muskat	Pfeffer	Senf

Anmerkung: Die **fett** gedruckten Begriffe zeigen die **korrekte Antwort**, die anderen die möglichen Auswahlalternativen.

## 4.6 Trigemurale Messung

Für die trigeminale Testung wurde ein neuartiges, eigens für die vorliegende Studie in unserem Labor (Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken an der HNO-Universitätsklinik Dresden) entwickeltes Gerät verwendet. Mithilfe der transportablen Apparatur ist es möglich, die nasale trigeminale Sensitivität der Probanden mittels CO<sub>2</sub>-Stimuli konstanter Konzentration und Flussrate, aber unterschiedlicher Reizdauer zu untersuchen. Abbildung 4 zeigt den als CO<sub>2</sub>-Stimulator bezeichneten Apparat.



**Abbildung 4: Bestimmung der intranasalen CO<sub>2</sub>-Sensitivität einer Testperson.**

Im Inneren der Apparatur befindet sich eine Flasche, welche reines CO<sub>2</sub> (Konzentration 100 % v/v) enthält. Über einen Druckminderer, -regulator und verschiedene Flussmesser ist der Stimulator in der Lage, definierte CO<sub>2</sub>-Reize abzugeben. Diese erreichen die Probanden über eine herkömmliche bilaterale Nasenbrille, welche an das Gerät angeschlossen werden kann. Sowohl die Flussgeschwindigkeit der CO<sub>2</sub>-Reize als auch die Reizdauer können an einem kleinen Bedienelement eingestellt werden. Für die Studie wurde eine konstante Flussrate von 200 ml/min verwendet. Das Ziel der Untersuchungen sollte sein, einen klinisch einfach durchzuführenden und leicht reproduzierbaren Test zu entwickeln, mit welchem man einen Messwert für die nasale trigeminale Sensitivität bzw. die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der untersuchten Testperson bestimmen kann. Dazu bediente man sich dem Prinzip der Sensitivitätstestung ähnlich dem *Sniffin'-Sticks*-Schwellentest. Begonnen bei einer Reizdauer von 100 ms wurden die Probanden gebeten, einen kleinen Knopf auf einer Fernbedienung zu betätigen, wann immer sie einen stechenden, brennenden Schmerz in der Nase vernahmen. Solange die Probanden diesen nicht wahrnahmen, wurde die Reizdauer sukzessive in Schritten von 50 ms erhöht. Während der Testung waren die Probanden angehalten, durch den Mund zu atmen. Das Intervall zwischen den einzelnen Stimuli betrug 8 s. Vor



jedem neuen Reiz wurden die Probanden mittels des Aufleuchtens eines kleinen Lämpchens auf der Fernbedienung „gewarnt.“ Dies war gleichermaßen das Signal für die Probanden, einen vorher trainierten velopharyngealen Verschluss durchzuführen, indem der Nasenrachen nach kaudal hin durch Anspannen des Gaumensegels verschlossen wurde. Die maximal mögliche Reizdauer betrug 2000 ms. Spürten die Probanden den stechenden Schmerz, betätigten sie den Knopf, woraufhin die Reizdauer des nächsten Stimulus solange jeweils um 50 ms verkürzt wurde, bis der Reiz vom Probanden nicht mehr wahrgenommen wurde. Anschließend erhöhte sich die Reizdauer also beim nächsten Stimulus wieder. Analog dem Schwellentest der *Sniffin' Sticks* errechnet sich die individuelle CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit als Durchschnittswert der letzten vier Wendepunkte. Der Ablauf der trigeminalen Empfindlichkeitsmessung ist im Gerät komplett programmiert. Vom Untersucher müssen zu Beginn nur Flussrate, Startreizdauer und ISI festgelegt werden, danach läuft der Test automatisiert und ohne weiteres Zutun durch den Untersucher ab.

Sowohl beim ersten als auch beim zweiten Untersuchungstermin wurde für jeden Probanden insgesamt dreimal ein trigeminaler Sensitivitätswert bestimmt. Aus diesen drei Werten wurde dann der durchschnittliche Wert für die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in dieser Sitzung berechnet. Je nach individueller CO<sub>2</sub>-Wahrnehmung dauerte die komplette Untersuchung nur ca. 5 - 10 Minuten.

#### **4.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der in den einzelnen Untersuchungen erhobenen Daten sowie die anschließende Darstellung der Ergebnisse erfolgten mithilfe der Programme *SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) Version 21.0 for Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie *GraphPad Prism 9 for macOS*. In den Grafiken werden überwiegend Ergebnisse basierend auf deskriptiver Statistik dargestellt.

Um die Mittelwerte der gemessenen CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in beiden Untersuchungssitzungen zu vergleichen, wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Die Vergleiche der gemessenen CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen, aber auch zwischen Probanden und Patienten, wurden auf Grundlage von t-Tests für verbundene Stichproben gezogen.

Die Berechnung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson erfolgte u. a. um die Zusammenhänge zwischen gemessener CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit und dem Alter oder auch zwischen Riechvermögen und trigeminaler Sensitivität darzustellen. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0,05 festgelegt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Statistik

#### 5.1.1 Gesunde Probanden

Für die statistische Auswertung verwandt wurden die Daten von 98 getesteten, normosmischen Probanden, davon waren 48 weiblichen Geschlechts und die restlichen 50 Männer. Die Altersspanne der Probanden reichte von 20 bis 88 Jahre, das durchschnittliche Alter lag bei 45 Jahren (SD = 20 Jahre). Die Probanden wurden wie im Methodenteil beschrieben auf Basis des Geschlechts und des Alters in entsprechende Gruppen aufgeteilt. Eine genaue Übersicht über die erreichten Werte bzgl. olfaktorischer und trigeminaler Testung in den einzelnen Gruppen bieten die Tabellen 3 und 4.

Im Folgenden sollen nur die relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen dargestellt werden:

In der olfaktorischen Testung schnitten die Probandinnen diskret besser ab als die Männer. Sie erreichten im Schwellentest einen durchschnittlichen Wert von 8,9 Punkten (SD = 3,0 Punkte) gegenüber 7,9 Punkten (SD = 2,7 Punkte) bei den Männern. Auch im erweiterten Identifikationstest lagen die Frauen mit 29,4 Punkten (SD = 1,7 Punkte) vor den Männern, die 28,0 Punkte (SD = 2,4 Punkte) erreichten. Insgesamt fanden sich die höchsten Werte für den Schwellentest in der Gruppe der älteren Frauen mit 9,3 Punkten (SD = 2,9 Punkte). Beim erweiterten Identifikationstest lag die Gruppe der jüngeren Frauen mit 30,0 Punkten (SD = 1,4 Punkte) vorn.

**Tabelle 3: Olfaktorische Leistungen der gesunden Probanden.**

	n	%	Alter [Jahre]	Schwelle	Identifikation
<b>Gesamt</b>	98	100	45,0 (20,0)	8,4 (2,9)	28,7 (2,2)
Frauen	48	49	44,8 (20,4)	8,9 (3,0)	29,4 (1,7)
Frauen ≤ 50 Jahre	24	25	26,3 (4,8)	8,6 (3,2)	30,0 (1,4)
Frauen > 50 Jahre	24	25	63,4 (10,5)	9,3 (2,9)	28,8 (1,8)
Männer	50	51	45,1 (19,7)	7,9 (2,7)	28,0 (2,4)
Männer ≤ 50 Jahre	27	27	28,8 (8,2)	8,1 (2,7)	28,5 (2,4)
Männer > 50 Jahre	23	23	64,2 (8,7)	7,7 (2,7)	27,4 (2,4)

Anmerkung: Alter, olfaktorische Schwelle und Identifikation als Mittelwerte mit Standardabweichung (in Klammern).

Bei der trigeminalen Testung zeigte sich für die Gesamtheit der Probanden in Sitzung 1 eine durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit von 597 ms (SD = 527 ms) gegenüber einem mittleren Wert von 573 ms (SD = 499 ms) in Sitzung 2. Bei beiden Untersuchungsterminen zeigten die Probandinnen eine höhere CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit als die Männer (Sitzung 1: Frauen MW = 508 ms (SD = 505 ms), Männer 682 ms (SD = 538 ms); Sitzung 2: Frauen 468 ms (SD = 470 ms), Männer 673 ms (SD = 510 ms)). Insgesamt fanden sich die niedrigsten Reaktionszeiten auf einen trigeminalen Stimulus und damit die höchste CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in der Gruppe der jungen Frauen mit 326 ms bei beiden Untersuchungsterminen (Sitzung 1: SD = 261 ms; Sitzung 2: SD = 221 ms). Demgegenüber steht die Gruppe der älteren Männer, welche sich mit einer durchschnittlichen CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit von 773 ms (SD = 661 ms) in Sitzung 1 sowie 694 ms (SD = 527 ms) in Sitzung 2 am unempfindlichsten gegenüber den trigeminalen Stimuli zeigten.

**Tabelle 4: CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der gesunden Probanden.**

	n	%	Alter [Jahre]	CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit [ms]	
				Sitzung 1	Sitzung 2
<b>Gesamt</b>	98	100	45,0 (20,0)	597 (527)	573 (499)
Frauen	48	49	44,8 (20,4)	508 (505)	468 (470)
Frauen ≤ 50 Jahre	24	25	26,3 (4,8)	326 (261)	326 (221)
Frauen > 50 Jahre	24	25	63,4 (10,5)	689 (620)	611 (600)
Männer	50	51	45,1 (19,7)	682 (538)	673 (510)
Männer ≤ 50 Jahre	27	27	28,8 (8,2)	605 (403)	654 (505)
Männer > 50 Jahre	23	23	64,2 (8,7)	773 (661)	694 (527)

Anmerkung: Alter und CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeiten in Sitzung 1 und 2 als Mittelwerte mit Standardabweichung (in Klammern).

### 5.1.2 Patienten

Die Daten von insgesamt 52 getesteten Patienten wurden statistisch ausgewertet. Darunter fanden sich 29 Frauen und 23 Männer. Insgesamt reichte die Altersspanne von 24 bis 88 Jahre. Durchschnittlich waren die Patienten 58 Jahre alt (SD = 14 Jahre). Analog zu den Probanden zeigt Tabelle 5 die erbrachten Leistungen in den einzelnen Tests:

**Tabelle 5: Übersicht über erbrachte Leistungen in der olfaktorischen und trigeminalen Testung in der Gruppe der Patienten.**

	n	Alter [Jahre]	Schwelle	Identifikation	CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit [ms]
<b>Patienten</b>	52	58,1 (13,6)	2,6 (2,2)	15,3 (5,9)	930 (671)

Anmerkung: Alter, olfaktorische Schwelle und Identifikation sowie CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit als Mittelwerte mit Standardabweichung (in Klammern).

Betrachtet man die zugrunde liegende Ursache der Riechstörung, so fanden sich 20 Patienten mit einer postviralen Genese, bei 7 war die Riechstörung posttraumatisch aufgetreten, bei 4 Betroffenen lag eine sinunasale Ursache zugrunde, 17 Patienten litten an einer idiopathischen Hyposmie. Die restlichen 4 Patienten litten an Riechstörungen verschiedener Genese, welche aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht in die weiteren Betrachtungen einbezogen wurden. Bei der Aufschlüsselung der Patienten soll sich im Folgenden auf die Werte für die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in den einzelnen Gruppen beschränkt werden, was Tabelle 6 verdeutlicht:

**Tabelle 6: CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit bezogen auf die Genese der Riechstörung.**

	n	CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit [ms]
<b>Gesamt</b>	52	930 (671)
postviral	20	663 (715)
posttraumatisch	7	840 (469)
sinunasal	4	1443 (613)
idiopathisch	17	983 (549)
andere	4	<i>entfällt</i>

Anmerkung: CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeiten als Mittelwerte mit Standardabweichung (in Klammern).

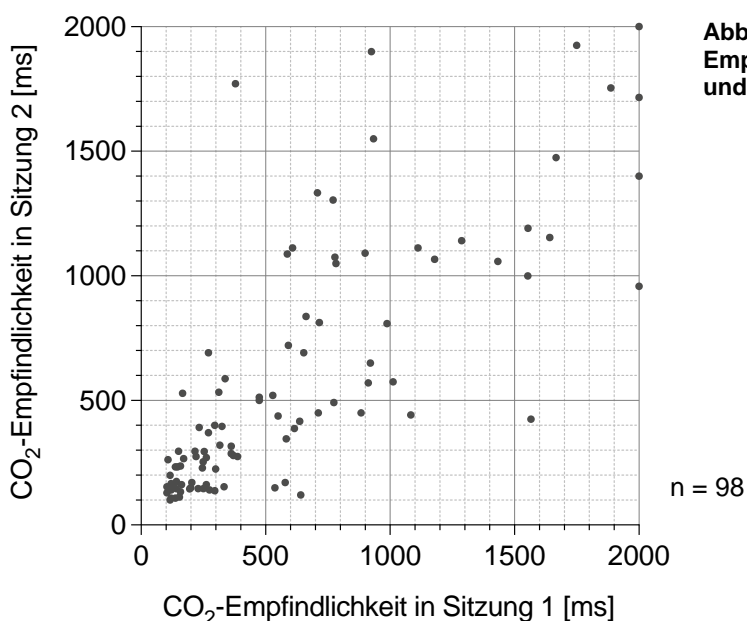
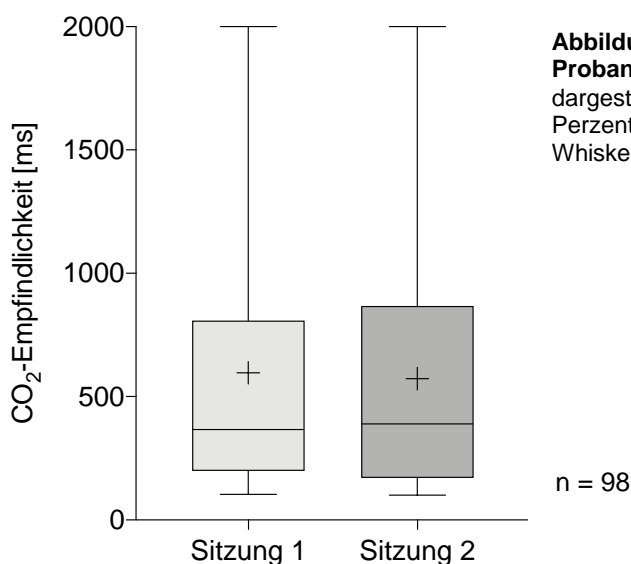
Die längsten Reaktionszeiten bis zur Wahrnehmung des trigeminalen Stimulus fanden sich bei den Patienten mit einer sinunasalen Riechstörung mit einem mittleren Wert von 1443 ms (SD = 613 ms). Noch am sensitivsten gegenüber den CO<sub>2</sub>-Stimuli zeigten sich die Patienten mit einer postviralen Riechstörung mit einem durchschnittlichen Ergebnis von 663 ms (SD = 715 ms).

## 5.2 Test-Retest-Reliabilität der trigeminalen Sensitivitätstestung

### Fragestellung 1

Kann mit dem neuartigen Stimulator die individuelle CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit und damit die trigeminale Sensitivität zuverlässig und reproduzierbar gemessen werden?

Vergleicht man die Werte der gemessenen CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Probanden in Untersuchungssitzung 1 und 2 (Abbildung 5), so zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen ( $t_{97} = 0,71$ ,  $p = 0,48$ ). Die Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten ergab eine signifikante Korrelation ( $r_{98} = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ) zwischen den gemessenen CO<sub>2</sub>-Sensitivitäten (Abbildung 6).

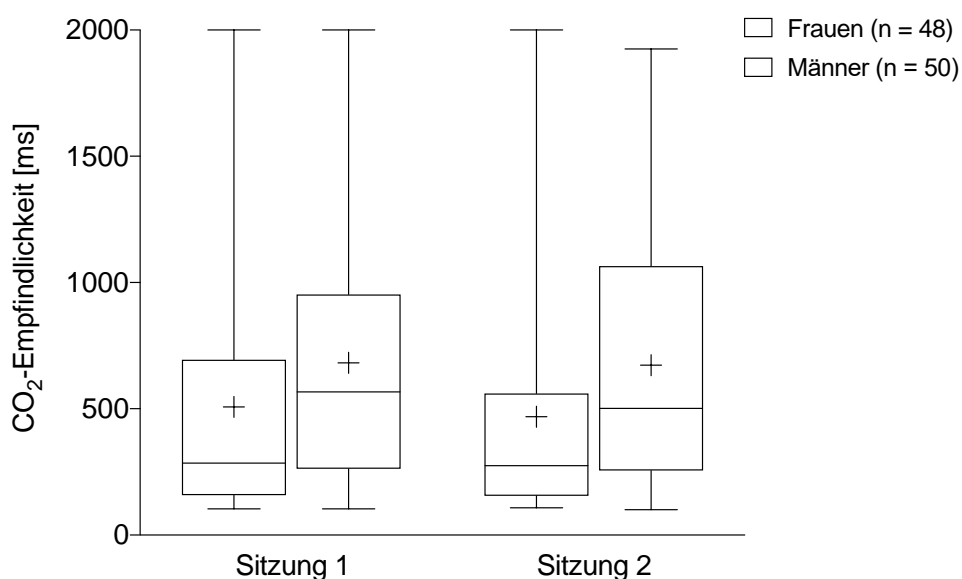


### 5.3 Vergleich der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen

#### **Fragestellung 2**

*Lassen sich die bereits bekannten Unterschiede der trigeminalen Sensitivität bezogen auf das Geschlecht erfassen?*

In der Gruppe der gesunden Probanden betrug die durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Frauen beim ersten Untersuchungstermin 508 ms (SD = 505 ms) und 468 ms (SD = 470 ms) in der zweiten Sitzung. Die Männer kamen auf einen durchschnittlichen Wert von 682 ms (SD = 538 ms) beim ersten Messtermin sowie eine durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit von 673 ms (SD = 510 ms) in der zweiten Sitzung. Wie Abbildung 7 verdeutlicht, zeigten die Frauen in beiden Untersuchungsterminen eine sensitivere Wahrnehmung von CO<sub>2</sub>. Beim zweiten Untersuchungstermin war dieser Effekt signifikant ( $t_{96} = 2,1$ ,  $p = 0,04$ ).



**Abbildung 7: Vergleich der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen bei beiden Untersuchungsterminen.** Die als Boxplots dargestellten Daten inkludieren die 25. und 75. Perzentile mit Median und Mittelwert (+) sowie Whisker für Minimum und Maximum.

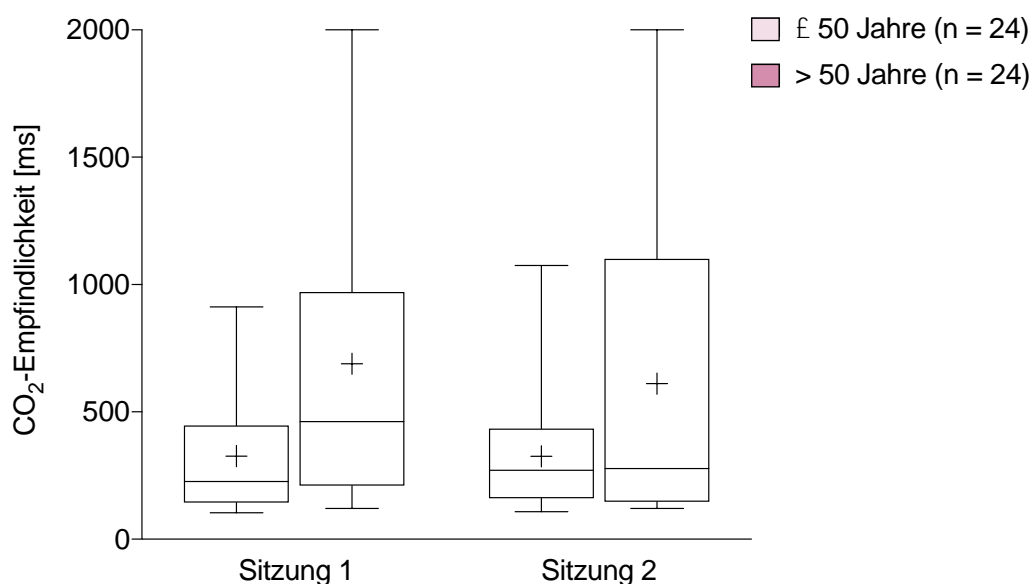
## 5.4 CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit und Alter

### Fragestellung 3

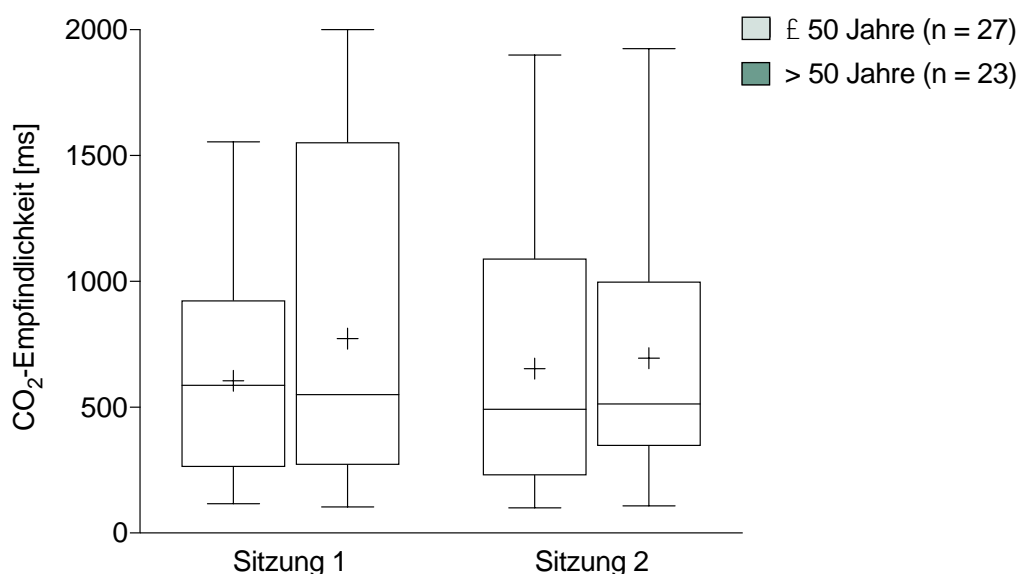
*Zeigt sich eine Abhängigkeit der trigeminalen Sensitivität vom Alter der Probanden?*

Die höchste durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit fand sich in der Gruppe der jungen Frauen (Sitzung 1: MW = 326 ms, SD = 261 ms; Sitzung 2: MW = 326 ms, SD = 221 ms). In der Gruppe der älteren Frauen war die durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit deutlich niedriger, was Abbildung 8 verdeutlicht (Sitzung 1: MW = 689 ms, SD = 620 ms; Sitzung 2: MW = 611 ms, SD = 600 ms). Auch bei den Männern ließ sich ein ähnlicher Effekt feststellen (Abbildung 9): Junge Männer – Sitzung 1: 605 ms (SD = 403 ms), Sitzung 2: 654 ms (SD = 505 ms); Ältere Männer – Sitzung 1: 773 ms (SD = 661 ms), Sitzung 2: 694 ms (SD = 527 ms).

Für beide Untersuchungstermine zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit und dem Alter der Probanden (Sitzung 1:  $r_{98} = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ; Sitzung 2:  $r_{98} = 0,22$ ,  $p = 0,03$ ).



**Abbildung 8: Vergleich der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Frauen zwischen den Altersgruppen bei beiden Untersuchungsterminen.** Die als Boxplots dargestellten Daten inkludieren die 25. und 75. Perzentile mit Median und Mittelwert (+) sowie Whisker für Minimum und Maximum.



**Abbildung 9: Vergleich der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Männer zwischen den Altersgruppen bei beiden Untersuchungsterminen.** Die als Boxplots dargestellten Daten inkludieren die 25. und 75. Perzentile mit Median und Mittelwert (+) sowie Whisker für Minimum und Maximum.

## 5.5 Korrelation der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit mit dem Riechvermögen

### **Fragestellung 4**

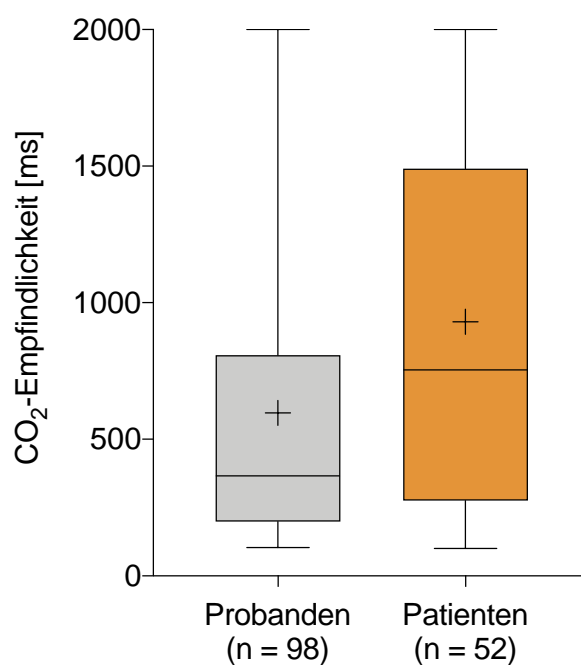
*Was lässt sich über den Zusammenhang der trigeminalen Sensitivität zum Riechvermögen sagen?*

In der Gruppe der gesunden Probanden zeigte sich für beide Untersuchungstermine eine signifikante Korrelation der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit mit den Werten des 32er-Identifikationstests (Sitzung 1:  $r_{98} = -0,3$ ,  $p = 0,003$ ; Sitzung 2:  $r_{98} = -0,24$ ,  $p = 0,017$ ). Betrachtet man die Gesamtheit aus gesunden Probanden (Ergebnisse des ersten Untersuchungstermins) und den hyposmischen Patienten, so zeigt sich auch hier eine signifikante Korrelation zwischen den Werten der 32er-Identifikationstests und den ermittelten CO<sub>2</sub>-Sensitivitäten ( $r_{150} = -0,3$ ,  $p < 0,001$ ). Für die bestimmte Riechschwelle ließ sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zur CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zeigen ( $r_{150} = -0,17$ ,  $p = 0,037$ ). Je höher die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit, desto größer war auch die Riechempfindlichkeit.

Vergleicht man die durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen Probanden und Patienten direkt, so zeigten sich signifikant höhere durchschnittliche Werte



( $t_{85} = 3,1$ ,  $p = 0,003$ ) für die Patienten: 930 ms (SD = 671 ms) gegenüber den Probanden mit 597 ms (SD = 527 ms). Für die Berechnung wurden hierbei die durchschnittliche  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit der Patienten, für die es lediglich einen Untersuchungstermin gab, sowie die durchschnittliche  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit der Probanden beim ersten Untersuchungstermin herangezogen. Dargestellt ist dies auch in Abbildung 10. Allerdings muss beachtet werden, dass die Patienten auch signifikant älter als die Probanden waren. Vergleicht man aber nur noch Probanden und Patienten > 50 Jahre, so zeigte sich ebenso eine signifikant sensitivere Wahrnehmung von  $\text{CO}_2$  durch die Probanden ( $t_{87} = 2,03$ ,  $p = 0,045$ ).



**Abbildung 10: Vergleich der  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit normosmischer Probanden und Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion.** Die als Boxplots dargestellten Daten inkludieren die 25. und 75. Perzentile mit Median und Mittelwert (+) sowie Whisker für Minimum und Maximum.

## 5.6 CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Patienten

### Fragestellung 5

Finden sich Unterschiede der trigeminalen Sensitivität bezogen auf die Genese der olfaktorischen Dysfunktion bei Patienten mit Riechstörungen?

Am unempfindlichsten gegenüber den CO<sub>2</sub>-Stimuli zeigten sich die Patienten, welche an einer sinunasalen Hyposmie litten (MW = 1443 ms, SD = 613 ms), was auch in Abbildung 11 verdeutlicht wird. Die höchste CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit fand sich in der Gruppe der postviralen Patienten (MW = 663 ms, SD = 715 ms). Die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit in der Gruppe der posttraumatischen Patienten betrug durchschnittlich 840 ms (SD = 469 ms). Die Unterschiede in der trigeminalen Sensitivität zwischen den einzelnen Gruppen erreichen allesamt kein Signifikanzniveau. Knapp verfehlt wird es, vergleicht man die Gruppe der postviralen mit den sinunasalen Patienten: ( $t_{22} = 2,03$ ,  $p = 0.06$ ).

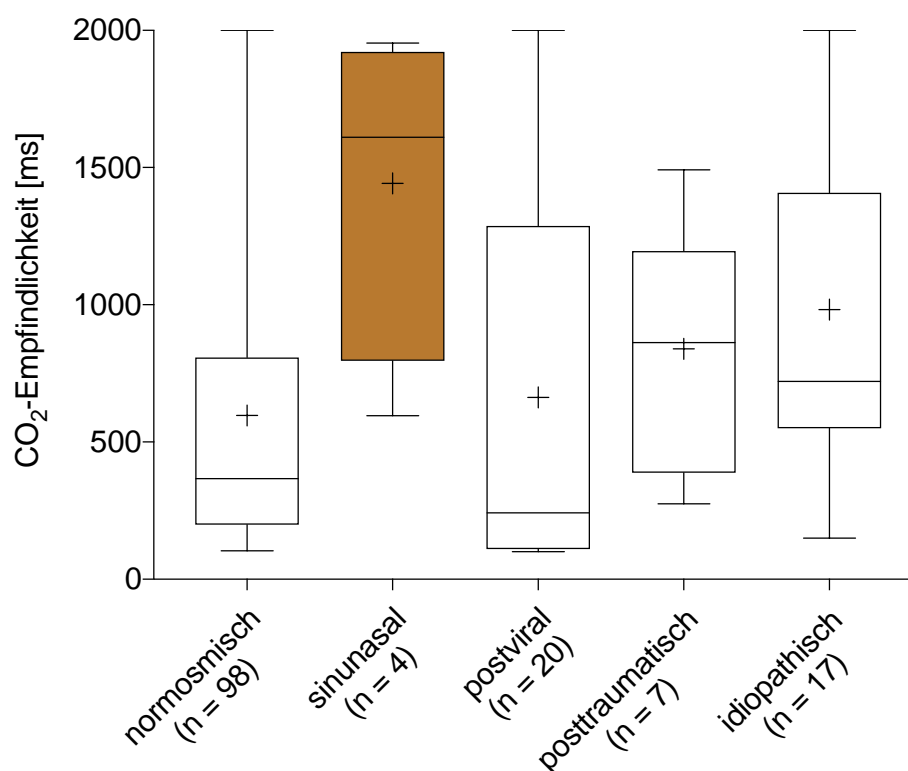


Abbildung 11: Vergleich der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen normosmischen Probanden und hyposmischen Patienten in Abhängigkeit zur Ätiologie der olfaktorischen Dysfunktion. Die als Boxplots dargestellten Daten inkludieren die 25. und 75. Perzentile mit Median und Mittelwert (+) sowie Whisker für Minimum und Maximum.

## 5.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigte sich in der zweizeitigen Messung der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit bei den gesunden Probanden kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungstermine und überdies eine ebenso signifikante Korrelation der Testwerte.

In beiden Sitzungen wiesen die Frauen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den applizierten CO<sub>2</sub>-Stimuli auf als die Männer. Dieser Effekt erreichte beim zweiten Untersuchungstermin Signifikanzniveau. Bezogen auf das Alter der Probanden fand sich bei beiden Geschlechtern eine höhere Suszeptibilität gegenüber den CO<sub>2</sub>-Stimuli in der Gruppe ≤ 50 Jahren, die besten Werte erreichte die Gruppe der jungen Frauen. Es ließ sich für beide Untersuchungstermine eine signifikante Korrelation der trigeminalen Testwerte zum Alter der Probanden feststellen.

Beim Vergleich der erreichten olfaktorischen Leistungen der Probanden mit den trigeminalen Messwerten ergab sich bei den Studienteilnehmern für beide Sitzungen eine signifikante Korrelation der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zu den Werten des erweiterten Identifikationstests. Je höher die trigeminale Empfindlichkeit, desto besser war auch die Performance in der olfaktorischen Testung.

Vergleicht man die trigeminalen Testwerte der gesunden Probanden mit den Ergebnissen der hyposmischen Patienten zeigten sich signifikant höhere Werte und damit eine niedrigere CO<sub>2</sub>-Sensitivität in der Gruppe der Patienten. Hierbei waren innerhalb der Patientengruppe jene von einer sinunasalen Hyposmie betroffenen Testpersonen am unempfindlichsten gegenüber den CO<sub>2</sub>-Stimuli.

## 6. Diskussion

Neben der Modulation olfaktorischer Sensationen spielt das intranasale trigeminale System eine wesentliche Rolle bei der Wahrnehmung des nasalen Luftflusses. Bis dato existieren kaum Untersuchungsmethoden, welche schnell, unkompliziert und kostengünstig eine Messung der individuellen trigeminalen Empfindlichkeit erlauben. Diese Machbarkeitsstudie möchte mit der Erprobung eines neuartigen CO<sub>2</sub>-Stimulators, welcher die trigeminale Sensibilität auf Basis der Empfindlichkeit gegenüber intranasal applizierten CO<sub>2</sub>-Stimuli charakterisiert, einen Beitrag zu dieser Problematik liefern.

### 6.1 Konzeption eines automatisierten Tests zur Bestimmung der trigeminal-vermittelten intranasalen chemosensorischen Sensitivität gegenüber CO<sub>2</sub>-Stimuli

Auf Basis neuroanatomischer und -physiologischer Zusammenhänge wurde für diese Studie ein trigeminaler Test konzipiert, der bei einer definierten CO<sub>2</sub>-Konzentration und -Flussrate allein über die Änderung der Stimulusdauer die Bestimmung der individuellen CO<sub>2</sub>-Sensitivität ermöglichen sollte. Grundlage hierfür war die Hypothese, dass die freien nozizeptiven Nervenendigungen des intranasalen trigeminalen Systems einen Stimulus unabhängig von dessen Konzentration chemosensorisch wahrnehmen können (Cometto-Muñiz und Cain, 1984). Die Änderung der Dauer eines trigeminalen Stimulus hat somit den äquivalenten Effekt einer Konzentrationsänderung. Zur Wahrnehmung einer Sensation bestimmter Intensität integriert das intranasale trigeminale System dabei zeitabhängig die Summe der Moleküle eines Stimulus (Cometto-Muñiz und Cain, 1984). Die Abhängigkeit zwischen Stimulusintensität zu Dauer und Konzentration des trigeminalen Reizes beschreibt nicht nur den dieser Studie zugrundeliegenden Zusammenhang, sondern erfasste gleichzeitig die für die Konzeption eines CO<sub>2</sub>-basierten trigeminalen Tests relevanten Determinanten. Essenzielle Voraussetzung war, dass CO<sub>2</sub>-Stimuli als schmerzhafte nasale Sensationen über polymodale Nozizeptoren des N. trigeminus vermittelt werden (Cain, 1974). CO<sub>2</sub>-Moleküle diffundieren hierbei durch die Zellmembran des Epithels der Mucosa und azidifizieren unter Carboanhydrase-katalysierter Hydratisierung des CO<sub>2</sub> und der Dissoziation des Intermediats Kohlensäure (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in Protonen (H<sup>+</sup>) und Bikarbonat (HCO<sup>3-</sup>) das intrazelluläre Milieu (Komai und Bryant, 1993). Die hierdurch verursachte Erniedrigung des pH-Wertes bedingt die Exzitation der Nozizeptoren über die Öffnung von Kationenkanälen und die resultierende Depolarisation an der Zellmembran (Steen

---

et al., 1999). Die Fortleitung des induzierten Schmerzreizes an das zentrale Nervensystem erfolgt sowohl über nicht-myelinisierte C-Fasern als auch schwach myelinisierte A<sub>delta</sub>-Fasern (Handwerker und Kopal, 1993).

Hinsichtlich der CO<sub>2</sub>-vermittelten Aktivierung trigeminaler Nozizeptoren war weiterhin die Berücksichtigung der Interaktion und wechselseitigen Modulation zwischen trigeminalen und olfaktorischen neuronalen Netzwerken ausschlaggebend. Aus zahlreichen Studien geht hervor, dass sich beide Systeme auf komplexe Weise wechselseitig Rezeptor-vermittelt auf peripherer und zentraler Ebene modulieren (vgl. Abschnitt 2.4.2). Bekannt ist, dass olfaktorische Stimuli in hohen Konzentrationen zur Genese trigeminal-vermittelter Sensationen führen können (Fröhlich, 1851; Skramlik, 1926; Elsberg et al., 1935). CO<sub>2</sub> erwies sich in diesem Zusammenhang als nahezu geruchsloser Reizstoff (Cain, 1976; Cain und Murphy, 1980), der zu keiner, bzw. allenfalls einer geringen olfaktorischen Sensation führt (Bensafi et al., 2008) und sich somit für die selektive Stimulation des N. trigeminus im Rahmen eines trigeminalen Funktionstests eignet.

In zahlreichen vorausgegangenen Studien bewährte sich CO<sub>2</sub> bereits zur Ermittlung der trigeminalen Sensitivität (Hummel et al., 1994), welche basierend auf differenziellen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen zur Diskriminierung verschiedener CO<sub>2</sub>-Stimuli ermittelt wurde (Anton et al., 1992; Thürauf et al., 1994; Lötsch et al., 1997a; Naka et al., 2014). Systematische Untersuchungen der Beziehung zwischen Konzentration, Stimulusdauer und wahrgenommener Intensität des CO<sub>2</sub>-Stimulus zeigten hierbei einen signifikanten Anstieg der Schmerzwahrnehmung verbunden mit ansteigenden CO<sub>2</sub>-Konzentrationen (Lötsch et al., 1997a; Hummel et al., 2003b). Alle diese Studien verbindet, dass angewandte intranasale CO<sub>2</sub>-Stimuli stets als variierende Verdünnungen mit Luft, in verschiedenen Flussraten und über unterschiedliche Stimuluszeiten appliziert wurden. Trotz der prinzipiellen Konsistenz der Studienresultate mit der besprochenen Abhängigkeit zwischen Stimulusdauer, Stimuluskonzentration und wahrgenommener Intensität eines trigeminalen Reizes findet sich dabei keine Studie, die intranasale trigeminale Sensitivitätsmessungen unter Ausschluss eines basalen Luftstroms mit einer CO<sub>2</sub>-Konzentration von 100 % (v/v) evaluiert hat. Dies unserer Studie zugrunde zu legen, basierte einerseits auf dem besprochenen Verhältnis der zeitlichen Summation eines trigeminalen Stimulus zur Reizdauer, und auf der Erkenntnis, dass pulsatile, repetitive trigeminale Schmerzimpulse über CO<sub>2</sub>-Stimuli generierbar sind. Demnach war prinzipiell anzunehmen, dass die maximal mögliche CO<sub>2</sub>-Konzentration von 100 % die minimalste Reizdauer erfordern würde und eine trigeminale Testung auf Basis wiederholter Änderungen der Stimulusdauer möglich sein sollte. Zu berücksichtigen war dabei die Abhängigkeit der empfundenen Gesamtintensität zur zeitlichen Aufsummation

repetitiver trigeminaler Sensationen und dem in Abschnitt 2.3.2 besprochenen Adaptionsverhalten der beiden trigeminalen Fasersysteme. Studien zeigen, dass sich die wahrgenommene Intensität intranasal applizierter CO<sub>2</sub>-Stimuli bei ansteigender Reizdauer erhöht (Anton et al., 1992; Thürauf et al., 1993), aber bei kontinuierlicher Applikation über einige Minuten bis unter die Wahrnehmungsgrenze fällt (Hummel et al., 2003b). Bei repetitiven, pulsatilen CO<sub>2</sub>-Stimulationen ist dies nicht der Fall (Hummel et al., 1994). Hierfür wurde erwiesen, dass die Aufsummation trigeminaler Sensationen über die nozizeptiven C-Fasern des N. trigeminus mit einem ISI von 2 s zu einem Anstieg der empfundenen Gesamtintensität bis hin zur Einstellung einer persistenten, dumpf-schmerzhaften Wahrnehmung führt (Price, 1972; Hummel et al., 1994; Hummel, 2000). Die A<sub>delta</sub>-Fasern des N. trigeminus adaptieren sich bei kleinem ISI hingegen an andauernde Stimulationen (Adriaensen et al., 1983), was sich in einer Verringerung des wahrgenommenen Schmerzreizes äußert (Hummel et al., 1994). Werden CO<sub>2</sub>-Stimuli jedoch mit einem ISI von 8 s appliziert, führt dies bei Probanden zu scharfen, stechenden trigeminalen Sensationen (Hummel et al., 1994; Hummel, 2000), die mit der Aktivität von A<sub>delta</sub>-Fasern assoziiert sind (Sinclair und Hinshaw, 1950; Torebjörk und Hallin, 1970; Mackenzie et al., 1975). Dies implizierte für den zu evaluierenden Test, dass intranasal applizierte CO<sub>2</sub>-Stimuli mit einem ISI von 8 s zu unterscheidbaren trigeminalen Sensationen führen sollten.

Die Messung der intranasalen trigeminalen Sensitivität unter Ausschluss eines basalen Luftstroms basierte weiterhin auf der Beobachtung, dass ein Luftstrom in Abhängigkeit von Flussrate, Feuchtigkeit und Temperatur Schmerzen induzieren kann, die mit der Aktivität trigeminaler C-Fasern assoziiert sind (Lötsch et al., 1998; Mohammadian et al., 1997; Hummel et al., 2003b). Trigeminale Sensationen intensivieren sich hierbei in Abhängigkeit zu geringer Luftfeuchtigkeit und höheren Temperaturen. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls in vorliegenden Studien, welche zur Erzeugung verschiedener CO<sub>2</sub>-Konzentrationen auf ein Luft-CO<sub>2</sub>-Gemisch angewiesen waren, eine wichtige Funktion des trigeminalen Systems, die in der Wahrnehmung des nasalen Luftflusses besteht, vernachlässigt: Eine mit dem angewandten basalen Luftstrom assoziierte mechanische Reizung sensibler polymodaler Fasern könnte den durch die Probanden anzuzeigenden trigeminal-vermittelten CO<sub>2</sub>-Stimulus irritieren. Entscheidend war demzufolge einerseits, dass die Testpersonen den nasalen Luftfluss über einen velopharyngealen Verschluss unterdrücken sollten, um irritative trigeminale Reizungen, aber auch um verdünnende ortho- oder retronasale Einflüsse auf die definierten CO<sub>2</sub>-Stimuli zu vermeiden. Andererseits wurde eine vergleichsweise geringe konstante CO<sub>2</sub>-Flussrate von 200 ml/min gewählt, um eine selektive CO<sub>2</sub>-induzierte trigeminale Stimulation zu erreichen. Im Hinblick auf einen in der Klinik zu etablierenden trigeminalen

Test wäre zudem die aufwendige Herstellung von CO<sub>2</sub>-Verdünnungen verbunden mit den o. g. Variablen, die ein basaler Luftstrom mit sich bringen könnte, als eher nachteilig zu betrachten. Überdies wäre die in Abschnitt 6.3 diskutierte Möglichkeit der Erhebung normativer Werte auf Basis verschiedener CO<sub>2</sub>-Verdünnungen wenig pragmatisch, da diese für jede Konzentration separat bestimmt werden müssten. Beispielsweise wurde in einer von Naka und Kollegen 2014 publizierten Studie an dieser Stelle nicht nur mit verschiedenen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen (35 %, 45 % und 55 % v/v), sondern auch mit einer 5-fach höheren CO<sub>2</sub>-Flussrate von 1 l/min für CO<sub>2</sub>-Impulse gearbeitet. Die Bestimmung trigeminaler Empfindlichkeitswerte auf Basis verschiedener CO<sub>2</sub>-Konzentrationen und der gewählten Flussrate sollte aus den besprochenen Gründen als eher nachteilig zu betrachten sein. Hervorzuheben ist zudem, dass in selbiger Studie CO<sub>2</sub>-Stimulationen monorhinal erfolgten (Naka et al., 2014). Bekannt ist allerdings, dass trigeminale Stimuli ca. 33 % intensiver wahrgenommen werden, wenn die simultane Reizung über beide Nasenlöcher erfolgt (Hummel und Livermore, 2002). In der vorliegenden Studie wurden deshalb die CO<sub>2</sub>-Stimuli birhinal über eine bilaterale Nasenbrille appliziert, um beide Schleimhautareale zu aktivieren.

Die grundlegenden Parameter der zur Funktionstestung der intranasalen trigeminalen Sensitivität angewandten CO<sub>2</sub>-Stimuli beschränkten sich zusammenfassend auf eine konstante CO<sub>2</sub>-Konzentration von 100 % und eine CO<sub>2</sub>-Flussrate von 200 ml/min. Die trigeminalen Sensationen wurden über eine bilaterale Nasenbrille auf die intranasale Mucosa appliziert. Die Testung selbst erfolgte einzig über die Modulation der Reizdauer beginnend ab 100 ms bis maximal 2000 ms mit einem ISI von 8 s. Die Bestimmung der individuellen trigeminalen Empfindlichkeit basierte auf repetitiven Zyklen der Erhöhung der Reizdauer um 50 ms bis zur Wahrnehmung einer stechenden, nervalen Sensation und anschließender Erniedrigung der Reizdauer um 50 ms bis unter die individuelle Wahrnehmungsgrenze des trigeminalen Stimulus. Die positive Wahrnehmung eines trigeminalen Schmerzreizes bzw. des CO<sub>2</sub>-Stimulus war durch die Testpersonen über einen mit der Apparatur verbundenen Knopf anzuzeigen (vgl. Abschnitt 4.6).

## **6.2 Reliabilität und Validität der neuartigen trigeminalen Sensitivitätsbestimmung**

Die essenzielle Frage, ob in der klinischen Anwendbarkeit des CO<sub>2</sub>-Stimulators die individuelle trigeminale Sensitivität zuverlässig und reproduzierbar bestimmt werden kann, wurde in **Fragestellung 1** überprüft (vgl. Kapitel 3 und Abschnitt 5.2). Die

Ermittlung der Test-Retest-Reliabilität der Messung der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit erfolgte in Abhängigkeit zweier Sitzungen unabhängig von Alter und Geschlecht der 98 getesteten gesunden Probanden (vgl. Tabelle 4). Die Resultate zeigen, dass sich die gemessene CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der Probanden in Sitzung 1 und 2 nicht signifikant voneinander unterscheidet ( $t_{97} = 0,71$ ,  $p = 0,48$ ). Zudem konnte eine positive signifikante Korrelation der gemessenen trigeminalen Empfindlichkeit zwischen den einzelnen Sitzungen festgestellt werden ( $r_{98} = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ). Auf Basis dieses eindeutigen Zusammenhanges lässt sich die verlässliche, reproduzierbare und konsistente Bestimmung der CO<sub>2</sub>-Sensitivität in der zweizeitigen klinischen Testung des CO<sub>2</sub>-Stimulators belegen. Anzumerken ist, dass 5 % der getesteten gesunden Probanden auch bei der maximalen Reizdauer von 2000 ms keinen stechenden Reiz empfanden, also keine Wahrnehmung eines CO<sub>2</sub>-Stimulus anzeigten. Dies betraf gleichermaßen Probanden weiblichen und männlichen Geschlechts, die sich im Spektrum der über 50-Jährigen befanden. Die altersabhängige Verminderung der trigeminalen Sensitivität könnte hierfür ein Indiz sein (vgl. Abschnitt 6.2.1). Weiterhin vorstellbar ist ein schwer beeinflussbarer Faktor, welcher Einzelmessungen variieren könnte. Dieser besteht in der subjektiven Identifikation eines trigeminalen Reizes und der individuellen Konzentrations- und/oder Reaktionsfähigkeit der Testperson, diesen über einen Alarmknopf anzuzeigen. Möglicherweise war mitunter bereits ein vermeintliches „trigeminales Kribbeln“ ein Impuls, den Knopf zu betätigen, eine andere Testperson wartete evtl. bis ein ausgeprägter Schmerzreiz empfunden wurde oder zeigte die Wahrnehmung eines Reizes in prädiktiver Weise an. Diese subjektiv-kognitiven Faktoren können selbst nach sorgfältiger Instruktion der Probanden oder Patienten in zukünftigen Studien nicht ausgeschlossen werden und sollten deshalb Berücksichtigung hinsichtlich der Aussagekraft der individuell ermittelten trigeminalen Sensitivität finden.

Die Analyse der Test-Retest-Reliabilität mit 98 Probanden und zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen stellte für unsere Studie eine zwar statistisch valide Stichprobenanzahl dar, die Ergebnisse sollten jedoch aufgrund der inneren Heterogenität des getesteten Probandenpools hinsichtlich des Alters und des Geschlechts weiterhin bestätigt werden. Zukünftige Studien könnten ebenfalls die Effekte über mehrzeitige Sitzungen evaluieren, um den Einfluss eventueller Trainings- oder Adaptationseffekte zu untersuchen. Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede, sowie der Zusammenhang zwischen trigeminaler und olfaktorischer Empfindlichkeit werden im Folgenden diskutiert.



### 6.2.1 Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der intranasalen trigeminalen Sensitivität gesunder Probanden

Der Pool getesteter Probanden setzte sich aus männlichen und weiblichen Teilnehmern zusammen, die zusätzlich in je zwei Alterskategorien für jüngere ( $\leq 50$  Jahren) und ältere ( $> 50$  Jahre) Probanden differenziert wurden. Die erhobenen Daten der trigeminalvermittelten intranasalen  $\text{CO}_2$ -Sensitivität wurden zur weiteren Verifizierung des  $\text{CO}_2$ -Stimulators hinsichtlich der in **Fragestellung 2** behandelten Thematik, ob bekannte Unterschiede der trigeminalen Sensitivität in Abhängigkeit zum Geschlecht der untersuchten Probanden erfasst werden können, analysiert (vgl. Kapitel 3 und Abschnitt 5.3). In beiden Untersuchungsterminen zeigten Frauen ( $n = 48$ ) eine sensitivere Wahrnehmung von  $\text{CO}_2$  als die männlichen Probanden ( $n = 50$ ), beim zweiten Termin war dieser Unterschied signifikant ( $t_{98} = 2,1$ ,  $p = 0,04$ ). Diese Resultate stehen im Einklang mit zahlreichen Studien, welche zeigten, dass Frauen empfindlicher gegenüber trigeminalen Stimuli sind. Aus jenen geht beispielsweise auch hervor, dass Frauen eine höhere Sensitivität gegenüber  $\text{CO}_2$ -Stimuli unterschiedlicher Konzentrationen zeigten als Männer (Cometto-Muñiz und Noriega, 1985; Shusterman et al., 2003). Des Weiteren wiesen Frauen bei Ableitung von Ereignis-korrelierten Potenzialen größere Amplituden auf (Hummel et al., 1998a; Hummel et al., 1998b; Frasnelli und Hummel, 2005; Frasnelli et al., 2006), verfügten über eine bessere Lateralisierungsfähigkeit trigeminaler Reize als männliche Probanden (Frasnelli et al., 2011) und bildeten bereits nach Reizung mit gering-konzentriertem Menthol NMP aus (Frasnelli und Hummel, 2003). Die Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede trigeminaler Empfindlichkeit werden bis dato diskutiert.

Weiterhin zeigte die Analyse der erhobenen Daten eine eindeutige Abhängigkeit der trigeminalen Sensitivität vom Alter weiblicher und männlicher Probanden (**Fragestellung 3**, vgl. Kapitel 3 und Abschnitt 5.4). Sowohl in der Gruppe der Männer als auch bei den Frauen war die gemessene  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit bei den jüngeren Versuchsteilnehmern höher als bei den älteren Probanden (vgl. Tabelle 4, Abbildung 8 und Abbildung 9). Die gemessene trigeminale Sensitivität in Relation zum Alter zeigte eine signifikante Korrelation in beiden Sitzungen (Sitzung 1:  $r_{98} = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ; Sitzung 2:  $r_{98} = 0,22$ ,  $p = 0,03$ ). Diese Ergebnisse sind konsistent mit publizierten Studien, die eine Korrelation zwischen Alter und trigeminaler Sensitivität untersuchten. So wurden bereits eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber  $\text{CO}_2$ -Stimuli (Stevens et al., 1982), sowie niedrigere Sensitivitätswerte für trigeminale Reize bei älteren Probanden (Murphy, 1983) als auch der altersabhängige Verlust intranasaler trigeminaler Funktion über die im Elektroenzephalogramm abgeleiteten Ereignis-korrelierten Potenziale nachgewiesen

---

(Ochoa und Mair, 1969). Letztere wiesen verringerte Amplitudengrößen auf, die auf eine Verminderung der Anzahl myelinisierter  $A_{\text{delta}}$ -Fasern zurückzuführen sein könnten (Ochoa und Mair, 1969; Kenshalo, 1986; Hummel et al., 1994).

### **6.2.2 Zusammenhang zwischen der trigeminalen Sensitivität und dem Riechvermögen normosmischer Probanden sowie hyposmischer Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion**

Zur weiteren Validierung des neuartigen Stimulators erfolgte die Ermittlung der trigeminalen Sensitivität gegenüber  $\text{CO}_2$ -Stimuli neben den Probanden auch an einem Patientenkollektiv mit olfaktorischer Dysfunktion unterschiedlicher Genese. Interessant waren hierbei zwei Punkte, die in den **Fragestellungen 4 und 5** behandelt wurden.

Zum einen sollte der Zusammenhang zwischen der trigeminalen Sensitivität und dem Riechvermögen untersucht werden (**Fragestellung 4**, vgl. Kapitel 3 und Abschnitt 5.5). Basis hierfür bildete die Charakterisierung der olfaktorischen Leistungen des Probanden- und Patientenpools mit dem klinisch etablierten psychophysischen Schwellentest und erweitertem Identifikationstest mit sog. *Sniffin-Sticks* (vgl. Abschnitt 4.5). Diese erfolgen standardmäßig über die Bestimmung von SDI-Scores. Innerhalb dieser Studie wurde sich auf die Analyse von SI-Werten beschränkt, da die Kombination aus Schwellen- und Identifikationstestung eine äquivalente Spezifität aufweist (Lötsch et al., 2008; Rumeau et al., 2016) und die erweiterte Identifikationstestung die olfaktorische Testung zusätzlich sensitiviert (Haehner et al., 2009; Sorokowska et al., 2015). Die Schwellentestung mittels dem rosenartigen Phenylethylalkohol gegen das geruchsneutrale Lösungsmittel Propylenglykol sollte hierbei Aussagen über die olfaktorische Sensitivität hinsichtlich der individuellen Riechschwelle erlauben (vgl. Abschnitt 4.5.2). Die erweiterte Identifikationstestung diente der Charakterisierung der Fähigkeit einer Testperson insgesamt 32 verschiedene olfaktorische Reize spezifisch zu erkennen (vgl. Abschnitt 4.5.3).

Die Betrachtung der olfaktorischen Leistungen abhängig von Alter und Geschlecht der gesunden Probanden bewegte sich erwartungsgemäß im normativen Bereich für Normosmiker (Sorokowska et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2019). Die Riechleistungen der Patienten mit diagnostizierter olfaktorischer Dysfunktion lagen im hyposmischen Spektrum (Sorokowska et al., 2015; Oleszkiewicz et al., 2019). Weiterhin war die  $\text{CO}_2$ -Sensitivität der normosmischen Probanden signifikant höher als die der Patienten ( $t_{85} = 3,1$ ,  $p = 0,003$ ). Dieser Unterschied wurde zusätzlich in der statistischen Analyse von Probanden und Patienten  $> 50$  Jahre erfasst ( $t_{87} = 2,03$ ,  $p = 0,045$ ), da die Vergleichsgruppen signifikant verschiedene Altersverteilungen aufwiesen. Eine

Korrelation zwischen der trigeminalen Empfindlichkeit und den olfaktorischen Leistungen konnte innerhalb dieser Studie bestätigt werden. So wurde für die Gesamtheit aller Probanden und Patienten eine signifikante Korrelation zwischen der olfaktorischen Schwelle und der CO<sub>2</sub>-Sensitivität festgestellt ( $r_{150} = -0,17$ ,  $p = 0,037$ ). Eine ebenfalls signifikant inverse Korrelation konnte für die gleiche Stichprobe zwischen den Ergebnissen des erweiterten Identifikationstests und der CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit berechnet werden ( $r_{150} = -0,3$ ,  $p < 0,001$ ). Innerhalb der Gruppe der normosmischen Probanden bestanden darüber hinaus Korrelationen zwischen den Riechleistungen des Identifikationstests und der ermittelten CO<sub>2</sub>-Sensitivität in Sitzung 1 ( $r_{98} = -0,3$ ,  $p = 0,003$ ) und Sitzung 2 ( $r_{98} = -0,24$ ,  $p = 0,017$ ). Prinzipiell belegen die stets negativen Korrelationen, dass höhere Werte in den olfaktorischen Tests mit niedrigeren Werten der gemessenen Reaktionszeit auf einen trigeminalen Stimulus und im Umkehrschluss einer somit höheren CO<sub>2</sub>-Sensitivität einhergehen. Eine verminderte CO<sub>2</sub>-Sensitivität war also mit einer erhöhten Reaktionszeit bis zur Wahrnehmung des CO<sub>2</sub>-Stimulus und verringerten Riechleistungen assoziiert. Diese Zusammenhänge bestätigen zunächst die oft beschriebene wechselseitige Interaktion zwischen olfaktorischem und trigeminalem System (vgl. Abschnitt 2.4). Bei Betrachtung der Normosmiker indizieren diese Ergebnisse aber auch, dass durch die Kombination aus olfaktorischen Tests und dem neuartigen trigeminalen Test valide Aussagen über eine intakte intranasale Chemosensorik bzw. funktionierende olfaktorisch-trigeminal Interaktion getroffen werden könnten.

Die erhobenen Werte der trigeminalen Sensitivität der Patienten mit Riechstörungen wurden abschließend in Abhängigkeit zur Genese der jeweiligen olfaktorischen Dysfunktion betrachtet (**Fragestellung 5**, vgl. Kapitel 3 und Abschnitt 5.6). Es ergaben sich durchaus Unterschiede der gemessenen CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit zwischen den einzelnen Patientengruppen, auch wenn diese kein Signifikanzniveau erreichten. Die geringste durchschnittliche CO<sub>2</sub>-Sensitivität wurde in der Gruppe der Patienten mit sinuassaler Genese der Riechstörung mit 1443 ms (SD = 613 ms) gemessen. Die postviralen (MW = 663; SD = 715 ms), posttraumatischen (MW = 840; SD = 469 ms) und idiopathischen Patienten (MW = 983; SD = 549 ms) waren hingegen etwas sensitiver gegenüber den trigeminalen Stimuli, aber allesamt unter dem Niveau der normosmischen Probanden, für die in Sitzung 1 durchschnittlich 597 ms (SD = 527 ms) ermittelt worden waren. Prinzipiell anzumerken ist hierbei, dass die analysierten Stichprobenzahlen der jeweiligen Untersuchungsgruppe mit olfaktorischer Dysfunktion zu klein sind, als dass statistisch valide und belastbare Aussagen getroffen werden können (vgl. Tabelle 6). Unsere Daten liefern einen bestenfalls vorläufigen Hinweis über

eine Tendenz der trigeminalen Empfindlichkeitswerte in Relation zur jeweiligen Ätiologie der dysfunktionalen intranasalen Chemosensorik. Dies wäre jedoch konsistent mit publizierten Studien, die auf Basis elektrophysiologischer und psychophysischer Tests bereits beschrieben, dass hyposmische Patienten zunächst unabhängig von der Ätiologie der olfaktorischen Dysfunktion eine verringerte trigeminale Empfindlichkeit zeigen, verglichen mit normosmischen Probanden (Hummel et al., 1996; Gudziol et al., 2001; Hummel et al., 2003a). Vor dem Hintergrund der prinzipiell bestätigten olfaktorisch-trigeminalen Interaktion deuten die Differenzen zwischen den spezifischen Patientengruppen weiterhin an, dass die jeweilige Ätiologie der olfaktorischen Dysfunktion nicht nur Einfluss auf die olfaktorische, sondern auch auf die trigeminale Sensitivität hat. Zukünftige Studien sollten hierbei die immanente Heterogenität, die den spezifischen Gruppen olfaktorischer Dysfunktion zugrunde liegen kann, hinsichtlich der trigeminalen Sensorik in Betracht ziehen. So sind idiopathisch verursachte olfaktorische Dysfunktionen nicht auf eine distinkte Ursache rückführbar. In Bezug auf posttraumatische oder postvirale Ätiologien erscheint es interessant, neben dem Auftreten der olfaktorischen Dysfunktion auch das Hinzukommen einer Abnahme trigeminaler Funktionen und die zeitliche Dynamik dieser Veränderungen zu charakterisieren. Ebenso wären für sinunasale Riechstörungen und damit einhergehende trigeminale Einschränkungen eine differenzierte Betrachtung für entzündliche und nicht-entzündliche Ursachen denkbar und interessant.

### **6.3 Ausblick und praktische Aspekte klinischer Anwendbarkeit**

Die Evaluation des neuartigen CO<sub>2</sub>-Stimulators im Rahmen unserer Machbarkeitsstudie zeigt, dass trigeminale Sensitivitätswerte verlässlich und reproduzierbar bestimmt werden können. Sowohl bekannte alters- und geschlechtsspezifische Differenzen trigeminaler Sensitivität als auch eine Korrelation zur olfaktorischen Funktion wurden erfasst. Basierend auf diesen Ergebnissen erscheint es realistisch, in Zukunft mithilfe des Apparates erste vorsichtige Normwerte für die trigeminale Empfindlichkeit zu erheben und zu definieren. Hinsichtlich der prinzipiellen Etablierung normativer Werte kann die sukzessive Entwicklung, Erweiterung und Validierung *Sniffin-Stick*-basierter Bewertungen olfaktorischer Leistungen hierbei als exemplarisch betrachtet werden (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Die Erhebung alters- und geschlechtsspezifischer normativer Werte erfolgte dabei über eine kontinuierliche Erweiterung des Probandenpools. Dieses Vorgehen ist auch für die Etablierung trigeminaler Referenzwerte denkbar.

Im Vergleich zu bereits etablierten Methoden zur Bestimmung der trigeminalen Sensitivität bietet der in der vorliegenden Studie evaluierte CO<sub>2</sub>-Stimulator praktische Vorteile in der klinischen Anwendbarkeit, die Testungen größerer Probanden- bzw. Patientenzahlen begünstigen. So beruhten unsere Messungen auf der ausschließlichen Änderung der Stimulusdauer des CO<sub>2</sub>-Reizes, wodurch eine aufwendige Erzeugung verschiedener Konzentrationen von CO<sub>2</sub> entfällt. Dies ist gleichermaßen mit einer Zeitersparnis verbunden, die sich weiterhin durch ein kurzes ISI von 8 s und einer maximalen Reizdauer von 2000 ms ergibt. Hierbei ist anzumerken, dass die Parameter des ISI, der Flussrate sowie der minimalen und maximalen Reizdauer der CO<sub>2</sub>-Stimuli bei Bedarf anwendungsspezifisch adaptiert werden können. Zudem ist unsere Apparatur portabel (vgl. Abbildung 4) und die Testung kann bei einem hohen Maß an Automatisierung relativ einfach vom Untersucher bzw. sogar den Testpersonen, selbstorganisiert durchgeführt werden. Die Gesamtkosten der assemblierten Komponenten des CO<sub>2</sub>-Stimulators beliefen sich auf ca. 300 €, sodass sich die Produktions- und Instandhaltungskosten in einem voraussichtlich überschaubaren Rahmen bewegen werden. Eine entsprechende Zugänglichkeit für Forschung und Klinik wäre somit ohne größere finanzielle oder apparative Aufwendungen gewährleistet.

Anwendungen CO<sub>2</sub>-basierter trigeminaler Stimulationen finden sich bereits jetzt vor allem in der Forschung. Die ökonomischen und anwendungspraktischen Vorteile sowie die zuverlässige Bestimmung intranasaler trigeminaler Sensitivitätswerte, welche unsere Apparatur bietet, könnten eine zukünftige Translation in routinemäßige klinische Applikationen begründen. Normative trigeminale Empfindlichkeitswerte könnten Anwendung in Screenings oder klinisch-diagnostischen Fragestellungen finden. Besonders wertvoll erscheint eine Beurteilung trigeminaler Empfindlichkeit im Hinblick auf präoperative Diagnostik und letztlich Indikationsstellung v. a. in Bezug auf Septumplastiken oder andere rhinochirurgische Eingriffe. So liegen einige Studien vor, welche belegen, dass Patienten, welche sich aufgrund einer subjektiven Nasenatmungsbehinderung einer Septumplastik unterziehen wollen, an einer verminderten trigeminalen Empfindlichkeit leiden (Illum, 1997; Konstantinidis et al., 2005; Scheibe et al., 2014). Oft wird die Entscheidung zur Septumplastik in erster Linie aufgrund anatomischer Charakteristika getroffen. Zudem korrelieren die Ergebnisse der klassischen präoperativen Untersuchungen wie Rhinomanometrie, akustische Rhinomanometrie, Bildgebung mittels Computertomographie aber eben auch die endoskopische Untersuchung nicht selten nur wenig mit der wahrgenommenen subjektiven nasalen Durchgängigkeit (Lam et al., 2006; Andre et al., 2009). Neben einer Dysfunktion der Nasenklappenregion oder Allergien als mögliche Ursachen einer

Nasenatmungsbehinderung, sollten aber insbesondere auch trigeminale Funktionen mit in die präoperative Diagnosestellung einbezogen werden. Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, ist die trigeminal-vermittelte Abkühlung der Schleimhaut einer der grundlegendsten Mechanismen für die subjektive nasale Durchgängigkeit. Bei Patienten, welche an einer chronischen Rhinosinusitis leiden, steht aufgrund des Ödems der Schleimhaut nur eine limitierte Oberfläche für den Hitzaustausch zur Verfügung. Hier kann eine effektive mucosale Kühlung nicht stattfinden (Zhao et al., 2011) und diese Patienten verfügen über eine deutlich eingeschränkte trigeminale Empfindlichkeit (Poletti et al., 2017). Postoperativ wurde nach funktionell endoskopischer Sinus-Chirurgie (*functional endoscopic sinus surgery, FESS*) vereinzelt über eine Verbesserung trigeminaler Wahrnehmung im Bereich des anterioren Septums berichtet (Poletti et al., 2017). Somit könnte der vorliegende Test auch im Rahmen postoperativer Kontrolluntersuchungen zum Erkenntnisgewinn beitragen.

Ein weiteres Feld, in welchem ein einfach zu handhabender trigeminaler Test hilfreich sein könnte, ist jenes der Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen wie z. B. Parkinson. Im Unterschied zu Patienten mit nicht-parkinsonoider olfaktorischer Dysfunktion scheint bei Parkinson-Patienten die trigeminale Empfindlichkeit unverändert zu sein (Tremblay et al., 2019). In einer Studie von Tremblay zeigte sich bei der Ableitung von NMP kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Im Unterschied zu Patienten mit nicht-parkinsonoider olfaktorischer Dysfunktion verfügten die Parkinson-Patienten über eine schnellere Reizantwort. Ein ähnliches Bild ergab sich bei Ableitung von Ereignis-korrelierten Potenzialen mit früherer und größerer Reizantwort bei den Parkinson-Patienten. So erscheint es realistisch, dass die Erfassung trigeminaler Funktionen helfen könnte, zwischen nicht-parkinsonoiden Riechstörungen und jenen i. R. einer Parkinson-Erkrankung zu unterscheiden. Dies könnte zu einer frühen Diagnosestellung beitragen, welche entscheidend ist, um das Potenzial frühzeitiger therapeutischer Interventionen auszuschöpfen (Darweesh et al., 2017; Tremblay et al., 2019).

## 7. Zusammenfassung

Etablierte Methoden zur Erfassung der trigeminalen Sensitivität der Nasenschleimhaut sind sowohl in der Klinik als auch in der Forschung mit einem erheblichen apparativen Aufwand verbunden und daher insbesondere für spontane, routinemäßige klinische Anwendungen wenig geeignet. Eigens für die vorliegende Studie wurde ein trigeminaler Test konzipiert, der eine schnelle, zuverlässige und automatisierte Bestimmung der individuellen trigeminalen Sensitivität gegenüber intranasal applizierten CO<sub>2</sub>-Stimuli ermöglichen sollte. Die Basis der neuartigen psychophysischen Testung bildete der Zusammenhang zwischen Intensität, Dauer und Konzentration selektiver trigeminaler Stimulationen. Hiernach sollten Konzentrationsänderungen eines trigeminalen Stimulus den äquivalenten Effekt einer Änderung der Reizdauer auf die wahrgenommene Intensität haben. Den Testpersonen wurden deshalb intranasale CO<sub>2</sub>-Stimuli gleichbleibender Konzentration (100 % v/v) und einer konstanten geringen Flussrate von 200 ml/min über eine bilaterale Nasenbrille appliziert. Die Ermittlung der individuellen CO<sub>2</sub>-Sensitivität erfolgte über die zeitliche Modulation der Reizdauer repetitiver CO<sub>2</sub>-Stimuli um  $\pm 50$  ms beginnend ab 100 ms bis maximal 2000 ms bei einem Interstimulusintervall von 8 s.

Die Ziele dieser Machbarkeitsstudie umfassten neben der Evaluation der Reliabilität des automatisierten Tests dessen Validierung über die Erfassung bekannter alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede trigeminaler Empfindlichkeit. Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen trigeminaler Sensitivität und olfaktorischen Leistungen bei normosmischen Probanden als auch hyposmischen Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie untersucht. Die klinische Testung der Probanden und Patienten sah somit auch die Charakterisierung des Riechvermögens mittels standardisiertem *Sniffin-Sticks*-gestützten Schwellentest und einer erweiterten Identifikationstestung vor.

Die zweizeitige klinische Testung normosmischer Probanden zeigte eine hohe Test-Retest-Reliabilität, die eine verlässliche und reproduzierbare Bestimmung trigeminaler Empfindlichkeitswerte erwies. Die geschlechtsspezifische Betrachtung des normosmischen Probandenpools belegte weiterhin, dass Frauen in beiden Sitzungen eine höhere Suszeptibilität gegenüber intranasalen trigeminalen Sensationen aufwiesen als die untersuchten Männer. Erwartbare Unterschiede wurden weiterhin in Abhängigkeit zum Alter erfasst. Sowohl Frauen als auch Männer  $\leq 50$  Jahren wiesen eine höhere CO<sub>2</sub>-Sensitivität gegenüber den jeweils weiblichen oder männlichen Testpersonen  $> 50$  Jahre auf. Die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit der untersuchten Probanden und Patienten korrelierte mit dem jeweiligen Riechvermögen, wobei die trigeminale Empfindlichkeit von

Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion unterschiedlicher Genese im Vergleich zu normosmischen Probanden signifikant herabgesetzt war. Hierbei konnten Unterschiede trigeminaler Sensitivität in Abhängigkeit zur Genese der olfaktorischen Störung mit sinunasaler, postviraler, posttraumatischer und idiopathischer Ätiologie festgestellt werden.

Insgesamt belegen diese Ergebnisse, dass mit dem neuartigen CO<sub>2</sub>-Stimulator die trigeminale Empfindlichkeit der untersuchten Testpersonen zuverlässig und konsistent bestimmt werden kann. In Kombination mit olfaktorischen Tests erlauben sich so auch Aussagen zur intranasalen chemosensorischen Interaktion. Auf Basis des gezeigten Potenzials könnte die neuartige trigeminale Testung perspektivisch eine valide Alternative für Anwendungen in der Forschung oder hinsichtlich diagnostischer Fragestellungen in der Klinik bieten. Hierfür sollte der Fokus zukünftiger Studien auf die Definition normativer trigeminaler Sensitivitätswerte unter Einschluss extensiver Probanden- und Patientenzahlen gelegt werden. Diese könnten verbunden mit den ökonomischen und anwendungsspezifischen Vorteilen des vorgestellten CO<sub>2</sub>-Stimulators eine weitere Translation dieser neuartigen trigeminalen Empfindlichkeitstestung in die klinische Routine begründen.



## 8. Summary

Established methods for the assessment of intranasal trigeminal sensitivity in clinical diagnostics and research purposes are associated with limiting instrument-based efforts. Within the present study we introduce a novel CO<sub>2</sub> stimulator to selectively stimulate the trigeminal nerve employing CO<sub>2</sub> to facilitate investigations of the trigeminal system in a fast, reliable and automated manner. Basis of the new psychophysical testing of CO<sub>2</sub> pain responsiveness was the well investigated relation between intensity, duration and concentration of trigeminal pain sensations. Therefore, alterations of stimulus concentration have an equivalent effect on perceived intensity as changing its duration. Consequently, subjects received intranasal CO<sub>2</sub> stimuli via a bilateral nasal cannula with a constant CO<sub>2</sub> concentration (100% v/v) and a low flow rate of 200 ml/min. Trigeminal CO<sub>2</sub> pain responsiveness was assessed by temporal modulation of repetitive CO<sub>2</sub> stimuli starting at 100 ms in multiples of 50 ms to a maximum of 2000 ms in stimulus duration with an interstimulus interval of 8 s.

The aims of this feasibility study were the evaluation of the reliability of trigeminal measurements and its validity corresponding to sex- and age-dependent differences. Furthermore, trigeminal CO<sub>2</sub> responsiveness and its correlation to olfactory function was investigated with reference to normosmic subjects and patients suffering from olfactory dysfunction of various aetiology. Consequently, clinical testing also sought the assessment of olfactory function by standardized sniffin' sticks method estimating olfactory thresholds and extended 32-item odour identification testing.

The two-stage clinical testing of normosmic subjects revealed a high test-retest reliability indicating solid and highly reproducible measurements of trigeminal sensitivity. Expected sex- and age-related differences in CO<sub>2</sub> pain responsiveness were confirmed respectively. Women exhibited higher sensitivity to the presented trigeminal sensations than men. Younger subjects ( $\leq 50$  years) were more susceptible to trigeminal pain compared to older subjects ( $> 50$  years). In addition, CO<sub>2</sub> pain responsiveness correlated with olfactory performance whereas trigeminal sensitivity was significantly reduced in hyposmic patients in contrast to normosmic subjects. Comparatively, within the cohort of patients differences in dependence of sinunasal, posttraumatic, postviral or idiopathic aetiology of olfactory dysfunction were assessed.

Based on the proven capabilities the new CO<sub>2</sub> stimulator might be a valid and promising tool to examine the trigeminal system. Prospectively, the verified correlation between olfactory and trigeminal function holds the potential to provide information on intranasal chemosensory interactions. Future studies should focus on the definition of specific normative data based on extensive subject and patient populations. The latter

associated with economic and application-specific advantages might substantiate a subsequent translation of the introduced modality for the assessment of intranasal trigeminal function to applications in research as well as into otorhinolaryngological clinical routine.

---

## Literaturverzeichnis

- Adriaensen H, Gybels J, Handwerker HO, Van Hees J. 1983. Response properties of thin myelinated (A-delta) fibers in human skin nerves. *J Neurophysiol* 49:111–122.
- Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev* 62:183–196.
- Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. 2009. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence: Subjective and objective evaluation of nasal patency. *Clin Otolaryngol* 34:518–525.
- Anton F, Euchner I, Handwerker HO. 1992. Psychophysical examination of pain induced by defined CO<sub>2</sub> pulses applied to the nasal mucosa. *Pain* 49:53–60.
- Anton F, Peppel P. 1991. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* 41:617–628.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. 2004. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 41:849–857.
- Bautista DM, Sigal YM, Milstein AD, Garrison JL, Zorn JA, Tsuruda PR, Nicoll RA, Julius D. 2008. Pungent agents from Szechuan peppers excite sensory neurons by inhibiting two-pore potassium channels. *Nat Neurosci* 11:772–779.
- Beidler LM. 1965. Comparison of gustatory receptors, olfactory receptors, and free nerve endings. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 30:191–200.
- Bensafi M, Iannilli E, Gerber J, Hummel T. 2008. Neural coding of stimulus concentration in the human olfactory and intranasal trigeminal systems. *Neuroscience* 154:832–838.
- Bevan S, Geppetti P. 1994. Protons: small stimulants of capsaicin-sensitive sensory nerves. *Trends Neurosci* 17:509–512.
- Bouvet JF, Delaleu JC, Holley A. 1987. Olfactory receptor cell function is affected by trigeminal nerve activity. *Neurosci Lett* 77:181–186.
- Brand G. 2006. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev* 30:908–917.
- Burrow A, Eccles R, Jones AS. 1983. The Effects of Camphor, Eucalyptus and Menthol Vapour on Nasal Resistance to Airflow and Nasal Sensation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 96:157–161.
- Cain WS. 1974. Contribution of the Trigeminal Nerve to Perceived Odor Magnitude\*. *Ann N Y Acad Sci* 237:28–34.
- Cain WS. 1976. Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sens Processes* 1:57–67.

- Cain WS, Murphy CL. 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284:255–257.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816–824.
- Cauna N, Hinderer KH, Wentges RT. 1969. Sensory receptor organs of the human nasal respiratory mucosa. *Am J Anat* 124:187–209.
- Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. 1996. The effect of age on A delta- and C-fibre thermal pain perception. *Pain* 64:143–152.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1984. Temporal integration of pungency. *Chem Senses* 8:315–327.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH. 2005. Determinants for nasal trigeminal detection of volatile organic compounds. *Chem Senses* 30:627–642.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Hudnell HK. 1997. Agonistic sensory effects of airborne chemicals in mixtures: odor, nasal pungency, and eye irritation. *Percept Psychophys* 59:665–674.
- Cometto-Muñiz JE, Hernández SM. 1990. Odorous and pungent attributes of mixed and unmixed odorants. *Atten Percept Psychophys* 47:391–399.
- Cometto-Muñiz JE, Noriega G. 1985. Gender differences in the perception of pungency. *Physiol Behav* 34:385–389.
- Cook SP, Vulchanova L, Hargreaves KM, Elde R, McCleskey EW. 1997. Distinct ATP receptors on pain-sensing and stretch-sensing neurons. *Nature* 387:505–508.
- Courtiss EH, Goldwyn RM. 1983. The effects of nasal surgery on airflow. *Plast Reconstr Surg* 72:9–21.
- Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Möhrle F, Frings S. 2013. Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *Eur J Neurosci* 37:572–582.
- Darweesh SKL, Verlinden VJA, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. 2017. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* 140:429–441.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20:175–185.
- Eccles DS. 2003. Menthol: effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Curr Allergy Asthma Rep* 3:210.
- Eccles R, Griffiths DH, Newton CG, Tolley NS. 1988. The effects of menthol isomers on nasal sensation of airflow. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 13:25–29.
- Eccles R, Jones AS. 1983. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol* 97:705–709.

- 
- Elsberg CS, Brewer ED, Levy I. 1935. The sense of smell. IV. Concerning conditions which may temporarily alter normal olfactory acuity. p 31–34.
- Finger TE, Böttger B. 1993. Peripheral peptidergic fibers of the trigeminal nerve in the olfactory bulb of the rat. *J Comp Neurol* 334:117–124.
- Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc Natl Acad Sci* 100:8981–8986.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res* 987:201–206.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Intranasal trigeminal thresholds in healthy subjects. *Environ Toxicol Pharmacol* 19:575–580.
- Frasnelli J, Hummel T, Berg J, Huang G, Doty RL. 2011. Intranasal Localizability of Odorants: Influence of Stimulus Volume. *Chem Senses* 36:405–410.
- Frasnelli J, Manescu S. 2017. The Intranasal Trigeminal System. *Springer Handbook of Odor*, 1e. Heidelberg: Springer, p 881–891.
- Frasnelli J, Schuster B, Zahnert T, Hummel T. 2006. Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction. *Neuroscience* 142:541–546.
- Fröhlich R. 1851. Ueber einige Modificationen des Geruchsinnes. p 322–328.
- Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol* 23:317–345.
- Grevers G, Iro H, Probst R. 2008. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Georg Thieme Verlag. 426 p.
- Gudziol H, Schubert M, Hummel T. 2001. Decreased Trigeminal Sensitivity in Anosmia. *ORL* 63:72–75.
- Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. 2009. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the “Sniffin’ Sticks” Test. *Chem Senses* 34:705–711.
- Handwerker HO, Kobal G. 1993. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 73:639–671.
- Harkins SW, Davis MD, Bush FM, Kasberger J. 1996. Suppression of first pain and slow temporal summation of second pain in relation to age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51:M260-265.
- Hatt H. 2004. Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chem Biodivers* 1:1857–1869.
- Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol* 36:147–155.
- Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. 1996. Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 21:75–79.
-

- Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G. 1998a. Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:208–217.
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM. 2005. Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chem Senses* 30:i205–i206.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. 2003a. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* 140–141:273–280.
- Hummel T, Gruber M, Pauli E, Kobal G. 1994. Chemo-somatosensory event-related potentials in response to repetitive painful chemical stimulation of the nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 92:426–432.
- Hummel T, Kobal G. 1992. Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:84–89.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237–243.
- Hummel T, Kraetsch HG, Pauli E, Kobal G. 1998b. Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa. *Rhinology* 36:168–172.
- Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75:305–313.
- Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 84:192–195.
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lötsch J. 2003b. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 47:147–158.
- Hummel T, Rothbauer C, Barz S, Grosser K, Pauli E, Kobal G. 1998c. Olfactory Function in Acute Rhinitis. *Ann N Y Acad Sci* 855:616–624.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses* 22:39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme. 176 p.
- Iannilli E, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. 2007. Intranasal trigeminal function in subjects with and without an intact sense of smell. *Brain Res* 1139:235–244.
- Ichikawa H, Sugimoto T. 2002. The co-expression of ASIC3 with calcitonin gene-related peptide and parvalbumin in the rat trigeminal ganglion. *Brain Res* 943:287–291.

- Illum P. 1997. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: long-term results after randomized turbinoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254:S89–S92.
- Inokuchi A, Kimmelman CP, Snow JB. 1993. Convergence of olfactory and nasotrigeminal inputs and possible trigeminal contributions to olfactory responses in the rat thalamus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:473–477.
- Jones AS, Crosher R, Wight RG, Lancer JM, Beckingham E. 1987. The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 12:461–464.
- Jones AS, Lancer JM, Shone G, Stevens JC. 1986. The effect of lignocaine on nasal resistance and nasal sensation of airflow. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 101:328–330.
- Kendal-Reed M, Walker JC, Morgan WT. 2001. Investigating sources of response variability and neural mediation in human nasal irritation. *Indoor Air* 11:185–191.
- Kenshalo DR. 1986. Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol* 41:732–742.
- Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G. 1996. Multichannel magnetoencephalographical recordings: separation of cortical responses to different chemical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 46:271–274.
- Kobal G. 1981. *Elektrophysiologische Untersuchungen Des Menschlichen Geruchssinns / von Gerd Kobal*. Stuttgart: Thieme.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 71:241–250.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34:222–226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 257:205–211.
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T. 1989. Is there directional smelling? *Experientia* 45:130–132.
- Komai M, Bryant BP. 1993. Acetazolamide specifically inhibits lingual trigeminal nerve responses to carbon dioxide. *Brain Res* 612:122–129.
- Konstantinidis I, Triaridis S, Triaridis A, Karagiannidis K, Kontzoglou G. 2005. Long term results following nasal septal surgery. *Auris Nasus Larynx* 32:369–374.

- Kratskin I, Hummel T, Hastings L, Doty R. 2000. 3-methylindole alters both olfactory and trigeminal nasal mucosal potentials in rats. *Neuroreport* 11:2195–2197.
- Lam DJ, James KT, Weaver EM. 2006. Comparison of Anatomic, Physiological, and Subjective Measures of the Nasal Airway. *Am J Rhinol* 20:463–470.
- Lenarz T, Boenninghaus H-G. 2012. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Berlin: Springer. 488 p.
- Livermore A, Hummel T, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83:201–210.
- Lötsch J, Ahne G, Kunder J, Kobal G, Hummel T. 1998. Factors affecting pain intensity in a pain model based upon tonic intranasal stimulation in humans. *Inflamm Res* 47:446–450.
- Lötsch J, Lange C, Hummel T. 2004. A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chem Senses* 29:311–317.
- Lötsch J, Marchl R, Kobal G. 1997a. The influence of stimulus duration on the reliability of pain ratings after nociceptive stimulation of the nasal mucosa with CO<sub>2</sub>. *Eur J Pain* 1:207–213.
- Lötsch J, Nordin S, Hummel T, Murphy C, Kobal G. 1997b. Chronobiology of nasal chemosensitivity: do odor or trigeminal pain thresholds follow a circadian rhythm? *Chem Senses* 22:593–598.
- Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem Senses* 33:17–21.
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:865–873.
- Mohammadian P, Hummel T, Loetsch J, Kobal G. 1997. Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation: *Pain* 73:407–412.
- Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA. 1982. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol* 11:721–746.
- Murphy C. 1983. Age-related effects on the threshold, psychophysical function, and pleasantness of menthol. *J Gerontol* 38:217–222.
- Naka A, Wolf A, Renner B, Mueller CA. 2014. A novel device for the clinical assessment of intranasal trigeminal sensitivity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 123:428–433.
- Ochoa J, Mair WG. 1969. The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol (Berl)* 13:197–216.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg* 276:719–728.



- 
- Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. 2009. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nat Rev Drug Discov* 8:55–68.
- Pelosi P. 2001. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci CMLS* 58:503–509.
- Poletti SC, Cuevas M, Weile S, Hummel T. 2017. Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery. *Rhinol J* 55:70–74.
- Price DD. 1972. Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. *Exp Neurol* 37:371–387.
- Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH. 1977. Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3:57–68.
- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test ®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 133:203–206.
- Sant'Ambrogio G, Tsubone H, Sant'Ambrogio FB. 1995. Sensory information from the upper airway: Role in the control of breathing. *Respir Physiol* 102:1–16.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron* 26:735–745.
- Schaefer ML, Böttger B, Silver WL, Finger TE. 2002. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444:221–226.
- Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. 2014. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:87–92.
- Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport* 17:1417–1420.
- Schwarting GA, Kostek C, Ahmad N, Dibble C, Pays L, Püschel AW. 2000. Semaphorin 3A Is Required for Guidance of Olfactory Axons in Mice. *J Neurosci* 20:7691–7697.
- Sekizawa SI, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol* 96:37–48.
- Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. 2003. Differences in nasal irritant sensitivity by age, gender, and allergic rhinitis status. *Int Arch Occup Environ Health* 76:577–583.
- Silverman JD, Kruger L. 1989. Calcitonin-gene-related-peptide-immunoreactive innervation of the rat head with emphasis on specialized sensory structures. *J Comp Neurol* 280:303–330.
- Sinclair DC, Hinshaw JR. 1950. A comparison of the sensory dissociation produced by procaine and by limb compression. *Brain J Neurol* 73:480–498.
-

- Skramlik E von. 1926. Handbuch der Physiologie der niederen Sinne. G. Thieme. 554 p.
- Sorokowska A, Albrecht E, Haehner A, Hummel T. 2015. Extended version of the “Sniffin’ Sticks” identification test: Test–retest reliability and validity. *J Neurosci Methods* 243:111–114.
- Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. 1992. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 12:86–95.
- Steen KH, Wegner H, Reeh PW. 1999. The pH response of rat cutaneous nociceptors correlates with extracellular [Na<sup>+</sup>] and is increased under amiloride. *Eur J Neurosci* 11:2783–2792.
- Stevens JC, Cain WS. 1986. Aging and the perception of nasal irritation. *Physiol Behav* 37:323–328.
- Stevens JC, Plantinga A, Cain WS. 1982. Reduction of odor and nasal pungency associated with aging. *Neurobiol Aging* 3:125–132.
- Stone H, Rebert CS. 1970. Observations on trigeminal olfactory interactions. *Brain Res* 21:138–142.
- Strutz J, Mann WJ. 2009. *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Stuttgart: Thieme. 1120 p.
- Thürauf N, Ditterich W, Kobal G. 1994. Different sensitivity of pain-related chemosensory potentials evoked by stimulation with CO<sub>2</sub>, tooth pulp event-related potentials, and acoustic event-related potentials to the tranquilizer diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 38:545–555.
- Thürauf N, Friedel I, Hummel C, Kobal G. 1991. The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli with CO<sub>2</sub> in rats: Is it a peripheral nociceptive event? *Neurosci Lett* 128:297–300.
- Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G. 1993. Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. *Brain Res* 629:293–299.
- Toller SV. 1999. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire’s findings. *Chem Senses* 24:705–712.
- Tominaga M, Caterina MJ. 2004. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 61:3–12.
- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D. 1998. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21:531–543.
- Torebjörk HE, Hallin RG. 1970. C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Ups* 75:81–84.
- Tremblay C, Emrich R, Cavazzana A, Klingelhofer L, Brandt MD, Hummel T, Haehner A, Frasnelli J. 2019. Specific intranasal and central trigeminal electrophysiological responses in Parkinson’s disease. *J Neurol* 266:2942–2951.

- Trepel M. 2015. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Elsevier, Urban&FischerVerlag. 439 p.
- Vause C, Bowen E, Spierings E, Durham P. 2007. Effect of Carbon Dioxide on Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion From Trigeminal Neurons. *Headache* 47:1385–1397.
- Waldmann R, Lazdunski M. 1998. H<sup>+</sup>-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. *Curr Opin Neurobiol* 8:418–424.
- Walker JC, Jennings RA. 1991. Comparison of Odor Perception in Humans and Animals. *The Human Sense of Smell*, Springer, Berlin, Heidelberg, p 261–280.
- Wang YY, Chang RB, Liman ER. 2010. TRPA1 Is a Component of the Nociceptive Response to CO<sub>2</sub>. *J Neurosci* 30:12958–12963.
- Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T. 2003. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys* 65:115–122.
- Zhao K, Blacker K, Luo Y, Bryant B, Jiang J. 2011. Perceiving Nasal Patency through Mucosal Cooling Rather than Air Temperature or Nasal Resistance. *PLoS ONE* 6:e24618.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien für gesunde Probanden.....	21
Tabelle 2: Versuchsprotokoll & Auswahlmöglichkeiten des erweiterten Identifikationstests.....	26
Tabelle 3: Olfaktorische Leistungen der gesunden Probanden.....	29
Tabelle 4: CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit der gesunden Probanden.....	30
Tabelle 5: Übersicht über erbrachte Leistungen in der olfaktorischen und trigeminalen Testung in der Gruppe der Patienten.....	31
Tabelle 6: CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit bezogen auf die Genese der Riechstörung.....	31

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeines Studiendesign.....	20
Abbildung 2: Olfaktorische Schwellentestung mittels <i>Sniffin' Sticks</i> .....	24
Abbildung 3: <i>Sniffin' Sticks</i> für die (erweiterte) olfaktorische Identifikationstestung.....	25
Abbildung 4: Bestimmung der intranasalen CO <sub>2</sub> -Sensitivität einer Testperson.....	27
Abbildung 5: CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit gesunder Probanden in Sitzung 1 und 2.....	32
Abbildung 6: Korrelation der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit zwischen Sitzung 1 und 2.....	32
Abbildung 7: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit zwischen Männern und Frauen bei beiden Untersuchungsterminen.....	33
Abbildung 8: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit der Frauen zwischen den Altersgruppen bei beiden Untersuchungsterminen.....	34
Abbildung 9: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit der Männer zwischen den Altersgruppen bei beiden Untersuchungsterminen.....	35
Abbildung 10: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit normosmischer Probanden und Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion.....	36
Abbildung 11: Vergleich der CO <sub>2</sub> -Empfindlichkeit zwischen normosmischen Probanden und hyposmischen Patienten in Abhängigkeit zur Ätiologie der olfaktorischen Dysfunktion.....	37

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASIC	<i>acid sensing ion channel</i>
ASIC3	<i>acid sensing ion channel 3</i>
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
ISI	Interstimulusintervall
MW	Mittelwert
N.	Nervus
Nn.	Nervi
Ncl.	Nucleus
NMP	negatives Mucosapotenzial
ORN	olfaktorische Rezeptorneuronen
Proc.	Processus
R.	Ramus
Rr.	Rami
SCC	<i>solitary chemosensory cells</i>
SD	Standardabweichung
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SI	Schwelle, Identifikation
TRP	<i>transient receptor potential cation channel</i>
TRPA1	<i>transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1</i>
TRPM8	<i>transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8</i>
TRPV1	<i>transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1</i>
V.	Vena

## Wissenschaftliche Beiträge

### Begutachtete Originalpublikationen

Hummel T, **Kaehling C**, Grosse F. 2016. Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology* 54:27–31.

Masala C, **Kaehling C**, Fall F, Hummel T. 2019. Correlation between olfactory function, trigeminal sensitivity, and nasal anatomy in healthy subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276:1649–1654.

Huart C, Hummel T, **Kaehling C**, Konstantinidis I, Hox V, Mouraux A, Rombaux P. 2019. Development of a new psychophysical method to assess intranasal trigeminal chemosensory function. *Rhinology* 57:375–384.

### Vortrag

**Kaehling C**, Zahnert T, Hummel T. *Automatisierte Messung der intranasalen trigeminalen Sensibilität*. Deutsch-Spanischer HNO-Kongress, Düsseldorf 2016.

### Poster

**Kaehling C**, Zahnert T, Hummel T. *Automatisierte Messung der intranasalen trigeminalen Sensibilität*. Deutscher HNO-Kongress, Erfurt 2017.